

RUBENS CAT

Avaliação do Sistema
Complemento em Recém-Nascidos
com Síndrome de Desconforto
Respiratório

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação — Mestrado em Pediatria,
da Universidade Federal do Paraná, para
obtenção do título de Mestre.

CURITIBA
1990

Dedico este trabalho:

Àqueles que me deram condições de atingir este nível:

Izrail e Shirley

Àqueles com quem compartilho momentos e fases importantes:

Sérgio, Roberto, Mário, Maria Gina, Rafael e André

Àquela que é pessoa fundamental:

Mônica

AGRADECIMENTOS

O autor expressa seu agradecimento a todos aqueles que colaboraram na realização deste trabalho e, de maneira particular:

Ao Prof. Dr. Izrail Cat, pela preocupação e orientação em minha formação pessoal e acadêmica.

Ao Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, pela orientação, revisão e dedicação na realização deste trabalho.

À Prof^{ma}. Dr^{ma}. Iara Taborda de Messias, pela orientação científica e na supervisão da realização dos exames laboratoriais.

À Dr^{ma}. Mônica Lima Cat, pela dedicação e apoio em todas as etapas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Honório Sampaio Menezes, pela orientação na análise estatística.

À Dr^{ma}. Iânia Denise Resener, pelo companheirismo e apoio.

Ao Prof. Dr. Rodolfo Francisco Montes Espinoza, pela amizade e coleguismo.

À Prof^a. Maria Inez de Abreu Sabatke, pelas sugestões e correção do texto.

Aos Drs. Antônio Camilo de Lima, Gilberto A. Rocha e Marisa de Freitas Rodrigues, pela confecção dos gráficos e figuras.

Ao Sr. Olavo Del Claro, Marisa Del Claro, Prof^a Dr^a Margot Ilse Hüsck e pelo auxílio e apoio na computação do trabalho.

Ao Prof. Dr. Raul Corrêa Ribeiro pelo incentivo e pela gentileza na cessão do computador.

À Srta. Clara Lara de Freitas e Maria Lucinda Lexeta, pela impressão dos slides.

Aos colegas médicos, do Mestrado, Residentes e Funcionários do Laboratório de Imunopatologia do Hospital de Clínicas.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	ii
AGRADECIMENTOS	iii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	vii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE GRÁFICOS	x
LISTA DE QUADROS	xi
LISTA DE TABELAS	xii
RESUMO	xiii
1.0 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO	1
1.2 - SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO NA CRIANÇA	17
1.3 - SISTEMA SURFACTANTE	18
1.4 - SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO RECÉM- NASCIDO (SDR-RN)	24
1.5 - SISTEMA COMPLEMENTO	35
1.5.1 - VIAS DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO	37
1.5.2 - VIA CLÁSSICA DO SISTEMA COMPLEMENTO	39
1.5.3 - VIA ALTERNATIVA DO SISTEMA COMPLEMENTO	42
1.5.4 - MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO	44
1.5.4.1 - MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA VIA CLÁSSICA DO SISTEMA COMPLEMENTO	46
1.5.4.2 - MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA VIA ALTERNATIVA	46
1.5.5 - SISTEMA COMPLEMENTO E O RECÉM-NASCIDO	48
2.0 - OBJETIVOS	51

3.0 - CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	52
3.1 - CASUÍSTICA	52
3.2 - MATERIAL	54
3.2.1 - COLHEITA DE SANGUE	57
3.3 - MÉTODOS	58
3.3.1 - DETERMINAÇÃO DE C4 E C4d	58
3.3.2 - DETERMINAÇÃO DE C3d	60
3.3.3 - DETERMINAÇÃO DE C3, C4 E CH50	63
3.3.4 - AVALIAÇÃO DE HIPOXEMIA E VENTILAÇÃO	63
3.3.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA	64
4.0 - RESULTADOS	65
4.1 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS	65
4.2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DO GRUPO COM SDR	66
4.3 - VALORES DOS NÍVEIS SÉRICOS DO SISTEMA COMPLEMENTO ..	71
4.3.1 - C3, C4 E CH50	71
4.3.2 - RELAÇÃO C4d/C4 E C3d	72
5.0 - DISCUSSÃO	73
6.0 - CONCLUSÕES	94
7.0 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
8.0 - ANEXOS	120

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

B	-	branco
BE	-	excesso de bases
BIC	-	bicarbonato
CES	-	cesariana
CH50	-	Complemento Hemolítico total
cm	-	centímetros
cols	-	colaboradores
CPAP	-	Pressão positiva contínua em vias aéreas
DBP	-	Displasia broncopulmonar
EDTA	-	ácido etilenodiaminotetracético
F	-	feminino
FiO ₂	-	Fração inspirada de oxigênio
Fr	-	frequência respiratória
g	-	gramas
HIV	-	Hemorragia intraventricular
H ₂ O	-	água
O ₂	-	Oxigênio
PaCO ₂	-	pressão parcial arterial de gás carbônico em mmHg
PaO ₂	-	pressão parcial arterial de oxigênio em mmHg
PBS	-	tampão borato
PCA	-	Persistência do canal arterial
PEEP	-	pressão expiratória final positiva em vias aéreas, em cm/H ₂ O
PEG	-	polietilenoglicol
PIP	-	pressão inspiratória positiva em cm/H ₂ O
RN	-	recém-nascido

RNs - recém-nascidos
RESP - Respirador
SARA - Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto
SDR - Síndrome de Desconforto Respiratório
SDR-RN - Síndrome de Desconforto Respiratório do Recém-nascido
sem - semanas
VAG - vaginal

< - Menor

= - Igual

- - Menos

LISTA DE FIGURAS

FIGURAS	PÁGINA
1. Movimento de líquidos em pulmão normal e pulmão com SARA	10
2. Produtos tóxicos dos neutrófilos ativados	14
3. Via da incorporação da colina	22
4. Fisiopatologia da SDR-RN	30
5. Diagrama dos mecanismos de ativação "em cascata" do sistema complemento (vias de ativação)	38
6. Imunoeletroforese "em foguete" para determinação de C4 e C4d	60

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICOS	PÁGINA
1. Método para determinação do nível sérico de C3d	62
2. Comparação do níveis séricos de C3, C4 e CH50 entre RNs prematuros e RNs com SDR	90

LISTA DE QUADROS

QUADROS	PÁGINA
1. Sinonímia da SARA	2
2. Fatores predisponentes para SARA	3
3. Critérios para o diagnóstico de SARA	5
4. Mecanismos envolvidos na lesão capilar pulmonar	12
5. Sinonímia da SDR-RN	24
6. Fatores de risco para desenvolver SDR	26
7. Fatores ativadores do sistema complemento	39

LISTA DE TABELAS

TABELAS	PÁGINA
1. Composição do surfactante	20
2. Comparação entre peso e idade gestacional dos RNs com SDR e RNs prematuros saudáveis	66
3. Valores de gasometria dos RNs com SDR	67
4. Valores de "shunt" intrapulmonar, gradiente alvéolo- capilar e relação PaO_2/FiO_2 em RNs com SDR	69
5. Níveis séricos de C3, C4 e CH50 para o grupo contro- le e RNs com SDR	71

RESUMO

Quinze RN com padrão clínico e radiológico de SDR foram avaliados em relação à ativação do sistema complemento. Eles estavam na fase aguda do "distress" respiratório. O "shunt" intrapulmonar da direita para a esquerda e o alto gradiente alvéolo-capilar indicavam a gravidade da doença. Nenhuma alteração significativa foi observada em relação ao C3, C4 e CH50 séricos. O C4d, produto de clivagem de C4, não foi detectável no plasma de RN com SDR, demonstrando não haver ativação do sistema complemento pela via clássica. O C3d, fragmento de C3, normalmente não é detectável no plasma de recém-nascidos, entretanto, dois RN com SDR mostraram níveis de 4,6 mg/l e 1,35 mg/l, respectivamente. Estes dados sugerem que o sistema complemento não está envolvido no edema pulmonar de permeabilidade (baixa pressão), geralmente visto na Síndrome de Desconforto Respiratório.

1.0 - INTRODUÇÃO

1.1 - SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO

A definição de Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto varia na literatura: PETTY^{1,2} a definiu como via final comum de uma variedade de lesões pulmonares e extrapulmonares, levando a uma diminuição da complacência, alteração nas trocas gasosas e "shunt" intrapulmonar; LAMY³ como alteração difusa da estrutura e função pulmonar aguda, grave, causando intensa hipoxemia; WEILAND^{4,5} como forma aguda de lesão pulmonar caracterizada por hipoxemia refratária e edema pulmonar de permeabilidade.

As definições atuais se correlacionam com três aspectos da síndrome: hipoxemia, infiltrado difuso pulmonar ao exame radiográfico e diminuição da complacência pulmonar.

A Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto (SARA) foi inicialmente reconhecida na 1ª Guerra Mundial, quando se observou a ocorrência de rápido início de insuficiência respiratória após trauma^{6,7}. Foi descrita por MOON^{1,2,4}, em 1936, que observou lesão direta do endotélio capilar pulmonar, com extravasamento de plasma para o espaço intersticial e edema pulmonar após cirurgia.

Nos últimos cinquenta anos recebeu várias denominações (Quadro 1).

QUADRO 1 - SINONÍMIA DA SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO
ADULTO

Pulmão de choque

Síndrome de Insuficiência Respiratória Progressiva do Adulto

Atelectasia congestiva

Insuficiência pulmonar pós-traumática

Síndrome do pulmão duro

Pulmão Da Nang

Pulmão úmido traumático

Edema pulmonar não cardiogênico

Pulmão do respirador

Doença da Membrana Hialina do Adulto

Síndrome de extravasamento capilar

Em 1967, ASHBAUGH e cols⁴ descreveram doze pacientes que evoluíram de forma clínica, radiológica e com achados anatomopatológicos semelhantes, tendo necessitado de ventilação mecânica. Todos apresentaram dispnéia, taquipnéia e cianose refratária à terapia com oxigênio, além de diminuição da complacência pulmonar e infiltrado pulmonar difuso à radiografia de tórax.

O exame anatomopatológico revelou atelectasia, congestão vascular, hemorragia, edema pulmonar e membranas hialinas.

Logo após, PETTY e ASHBAUGH¹¹⁰, em 1971, devido a semelhanças fisiopatológicas com a Síndrome de Desconforto Res-

piratório do Recém-nascido, usaram o termo Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto.

PETTY e cols¹¹⁷ estudaram 993 pacientes com risco de desenvolver SARA, 88 preencheram os critérios para fazer o diagnóstico, perfazendo uma incidência de 8,9%. Por outro lado, FOWLER obteve uma incidência de 5,8% ¹²⁴. Estima-se que para os EUA o número de casos novos por ano gira em torno de 150.000 a 250.000 ^{88,89,100,117,124,126,137}.

Desde a descrição original feita por ASHBAUGH em 1967, a mortalidade continua inaceitavelmente alta, variando de 50 a 100% ^{88,89,100,112,117,124,137}. Os critérios diagnósticos estão bem estabelecidos desde 1967: são pacientes, previamente saudáveis, sem doença pulmonar, que desenvolvem insuficiência respiratória após expostos a um fator de risco. Os fatores predisponentes para o estabelecimento da síndrome estão reunidos no Quadro 2.

QUADRO 2 - FATORES PREDISPOONENTES PARA SARA

-
- | | | |
|---|--------------|--------------|
| 1. Choque: | Séptico | Cardiogênico |
| | Anafilático | Hemorragico |
| 2. Trauma: | Pulmonar | |
| | Não pulmonar | |
| 3. Infecção/Sepsis: | Viral | Fúngica |
| | Bacteriana | Tuberculosa |
| 4. Coagulação intravascular disseminada | | |
| 5. Pancreatite | | |
| 6. Múltiplas transfusões | | |

cia pulmonar, alteração nas trocas gasosas e "shunt" intrapulmonar.

Segundo LIND e cols ⁸⁸, a caracterização da SARA está baseada em quatro fatores: hipoxemia, diminuição da complacência pulmonar, diminuição da capacidade residual funcional e infiltrado alveolar difuso à radiografia de tórax. O edema pulmonar não é cardiogênico. A pressão capilar pulmonar normal ou baixa é essencial para se fazer o diagnóstico. O denominador comum a todos os pacientes com SARA é a hipoxemia refratária à oxigenoterapia convencional, sendo que um dos critérios absolutos é $PaO_2 < 50\text{mmHg}$ com FiO_2 de 0,6 ^{89,90,98,99,104,119,124}.

Ocorre também aumento do gradiente alvéolo-capilar e "shunt" intrapulmonar. Segundo a descrição original de ASHBAUGH e cols ⁴ não existe muita variação nos valores da $PaCO_2$.

Os critérios diagnósticos da SARA estão resumidos no Quadro 3.

QUADRO 3 - CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO

-
1. Pulmão previamente normal.
 2. Ausência de doença pulmonar crônica e falência ventricular esquerda (pressão capilar pulmonar $< 18\text{mmHg}$).
 3. Evento catastrófico, pulmonar ou não.
 4. Cianose, frequência respiratória $> 20\text{mrpm}$.
 5. Edema pulmonar, caracterizado radiologicamente por infiltrado pulmonar difuso (alveolar ou intersticial).
 6. Medidas laboratoriais: $PaO_2 < 50\text{mmHg}$ com FiO_2 de 0,6.

Aumento do "shunt" intrapulmonar,

Complacência pulmonar total < 50 ml/
cmH₂O

Adaptado 80, 119, 124, 139.

Na avaliação dos critérios diagnósticos de SARA, observa-se que se baseiam principalmente em dados clínicos e medidas gasométricas, sendo que o exame mais objetivo é a radiografia de tórax.

Na descrição original da síndrome, ASHBAUGH estadiou os achados radiológicos em:

ESTADIO I - condensações alveolares bilaterais, geralmente confundido com edema pulmonar agudo por insuficiência cardíaca esquerda;

ESTADIO II - infiltrados mais confluentes;

ESTADIO III - antes do óbito, consolidação pulmonar total.

Atualmente as alterações radiológicas e patológicas apresentam-se evolutivamente em duas fases: exsudativa e proliferativa. Na fase exsudativa pode ocorrer três tipos de padrão radiológico:

1. Hipotransparência alveolar bilateral
2. Aparência de consolidação assimétrica
3. Aparência de consolidação peri-hilar, em "asa de borboleta"

Os achados radiológicos durante a fase exsudativa são comuns a outras patologias, devendo-se fazer o diagnóstico diferencial.

A esta fase segue-se a fase proliferativa traduzida no exame radiológico de tórax por um padrão intersticial, que não deve ser interpretado somente como fibrose, pois poderá retornar ao normal 71.87.100.

A confirmação diagnóstica, na maioria dos casos, dado à alta taxa de mortalidade, é feita pelo exame anatomopatológico do pulmão. Dos doze pacientes de ASHBAUGH e cols ⁴, sete foram a óbito e os achados anatomopatológicos foram os seguintes: macroscopia - pulmões pesados, vermelhos, com aparência de tecido hepático ao corte; microscopia - hiperemia e dilatação dos capilares pulmonares, múltiplas atelectasias, edema intersticial e alveolar e numerosas membranas hialinas ^{4.147}.

A denominação desta entidade de Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto é devida não somente às semelhanças fisiopatológicas com a Síndrome de Desconforto Respiratório do RN, mas também às semelhanças nos achados anatomopatológicos. Estes, assim como os sinais radiológicos, podem ser divididos em 2 fases, onde a variável é o tempo de doença: fase inicial e proliferativa. Na fase inicial a principal anormalidade é o edema e hemorragia intersticial e alveolar. Também existem microtrombos de plaquetas, leucócitos e fibrina e o interstício se encontra infiltrado por granulócitos. Com 48 a 72 horas de evolução, o edema alveolar se acentua e o espaço intra-alveolar fica repleto de eritrócitos, granulócitos, restos celulares e macrófagos, além de material rico em proteínas. Ocorre congestão capilar e aparecem membranas hialinas nos ductos alveolares e ductos terminais. As membranas hialinas são constituídas de proteínas plasmáticas que transudaram, de

restos celulares, refletindo alteração capilar pulmonar e passagem de líquido para o alvéolo.

Posteriormente, dias ou semanas, ocorre diminuição do número de membranas hialinas, ocorre desorganização intersticial com perda da arquitetura pulmonar, aumento do número de fibroblastos e de colágeno, assim como células inflamatórias. Estes achados são vistos na segunda fase da síndrome, que é a fase proliferativa onde a fibrose intersticial e intra-alveolar é característica, acompanhada de proliferação cuboidal das células epiteliais ^{88, 100, 124}.

Pelo fato do suporte cardiorrespiratório avançado não ter melhorado a evolução da SARA, as atenções se voltaram para a fisiopatologia, com o objetivo de interromper o processo de lesão pulmonar. Inicialmente, acreditava-se que a patogênese da SARA era semelhante à Síndrome de Desconforto Respiratório do RN. Segundo PETTY e cols ¹¹⁸, a SARA podia resultar da síntese deficiente de surfactante. O surfactante nos pacientes adultos com SARA é agregado e inativado, porém não é o fator primário ^{2, 120, 121, 124, 126}.

A fisiopatologia não está bem esclarecida até o momento, mas o comum a todos os pacientes é o edema pulmonar não cardiogênico, secundário ao aumento da permeabilidade da unidade alvéolo-capilar ^{47, 57, 88, 89, 100, 117, 124, 126, 137, 142, 145, 146, 147}.

O movimento de líquidos no pulmão é regido pela equação de STARLING ⁸⁸:

$\text{FLUXO LÍQUIDO} = K (P_{\text{cap}} - P_{\text{is}} - \text{Ref coef } P_{\text{osm cap}} - P_{\text{osm is}})$

onde: K = coeficiente de filtração através da membrana capilar

P_{cap} = pressão hidrostática do capilar

P_{is} = pressão hidrostática do interstício

Ref coef = coeficiente de reflexão do líquido

$P_{\text{osm cap}}$ = pressão osmótica do capilar

$P_{\text{osm is}}$ = pressão osmótica do interstício

Fisiologicamente, no pulmão normal existe um gradiente de pressão hidrostática entre o capilar e o interstício, que é parcialmente compensado pelo gradiente de pressão oncótica entre os dois compartimentos. Com pressão hidrostática normal, os capilares alveolares são impermeáveis às macromoléculas plasmáticas. Desde que o gradiente hidrostático ultrapasse o gradiente oncótico, há fluxo de líquidos dos capilares para o espaço intersticial. Portanto, o aumento da pressão hidrostática aumenta o movimento de líquidos pelo endotélio capilar e ocorre aumento da permeabilidade às proteínas, em parte, por abertura nas junções intercelulares, além de outros mecanismos como a pinocitose. Assim, aumento agudo da pressão hidrostática (insuficiência cardíaca esquerda) resulta em acúmulo de líquidos no interstício.

O alvéolo intacto representa uma rígida barreira à passagem de macromoléculas. Com a lesão da membrana alvéolo-capilar, ocorre intensa transudação de líquido com alto teor de proteínas, dos capilares para o espaço intersticial (Figura 1).

FIGURA 1 - MOVIMENTO DE LÍQUIDOS EM PULMÃO NORMAL E PULMÃO COM SARA

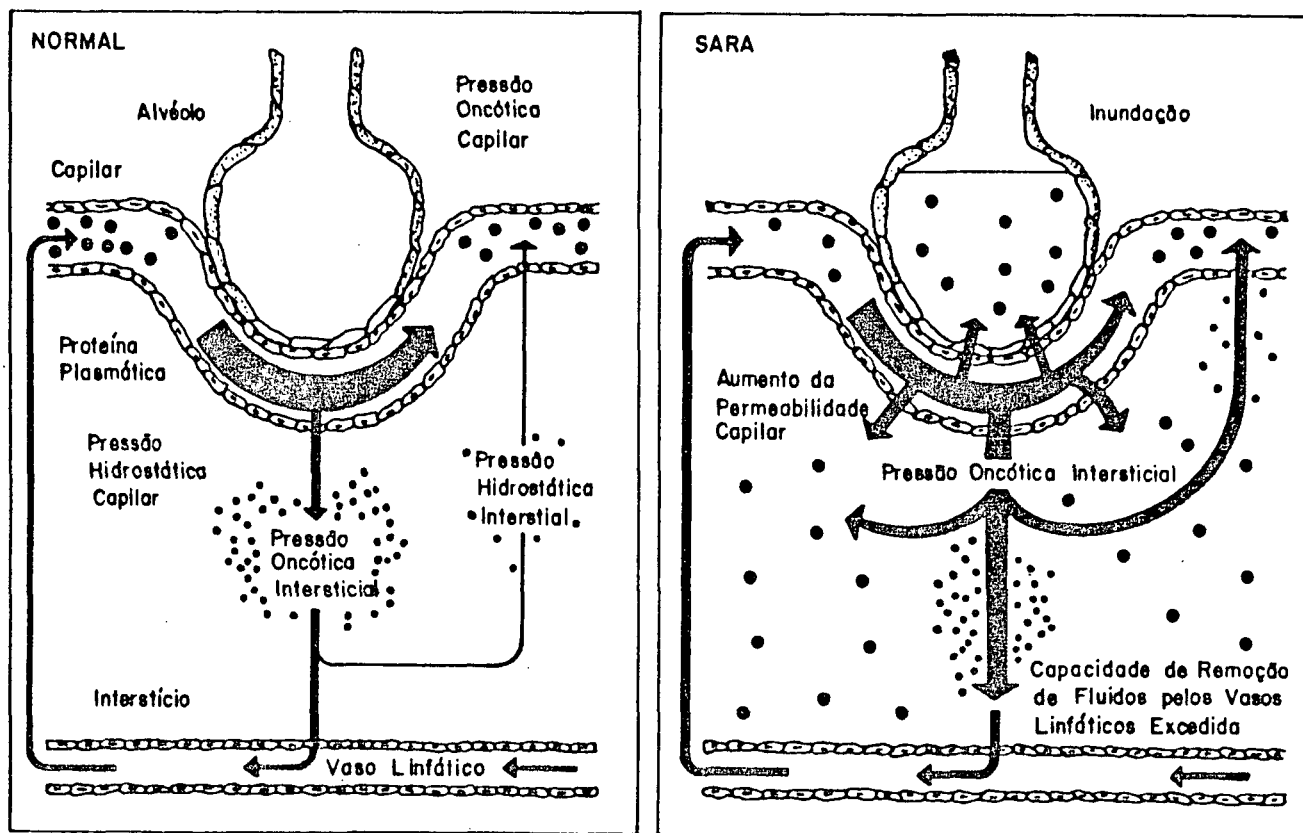


FIGURA 1 - Esquematicamente, estão as forças de STARLING e o balanço de líquidos pulmonares dos capilares pulmonares e interstício. Normalmente (à esquerda), existe um pequeno fluxo constante dos capilares para o interstício, removido pelos vasos linfáticos. Na SARA (à direita), lesões vasculares no endotélio capilar alteram as forças de STARLING, favorecendo a transudação de líquido rico em proteínas para o espaço intersticial.

Este edema intersticial se acumula primeiramente ao redor dos bronquíolos terminais, não ocasionando nenhuma interferência nas trocas gasosas. Quando a capacidade do sistema linfático em remover líquidos é superada, ocorre inundação do alvéolo por esse material rico em proteínas. A presença deste líquido no interior do alvéolo ocasiona inativação e destruição do surfactante, destruição das células alveolares do tipo II, que resultará em aumento da tensão superficial do alvéolo e atelectasia 88,89,100,124,137,142.

A diminuição do volume alveolar é traduzida clinicamente por diminuição do volume corrente, da capacidade residual funcional, aumento do "shunt" intrapulmonar, hipoxemia e alteração da fração ventilação/perfusão.

Os mecanismos pelos quais ocorre lesão do endotélio capilar pulmonar estão no Quadro 4.

QUADRO 4 - MECANISMOS ENVOLVIDOS NA LESÃO CAPILAR PULMONAR

-
- A. Primários: Ativação do sistema complemento
 Agregação de leucócitos
 Metabólitos do ácido araquidônico
 Ativação plaquetária - Coagulação intravascular disseminada.
- B. Secundários: Sobrecarga de volume;
 Toxicidade ao oxigênio;
 Barotrauma.
-

Desta forma pode-se observar a existência de dois tipos de edema; por aumento da pressão hidrostática ou por permeabilidade. O efeito da diminuição do surfactante favorecendo a formação de edema pulmonar pode ser explicado, tanto na SARA como na Síndrome de Desconforto Respiratório do RN ^{2,37,120}.

Os neutrófilos são considerados como os principais mediadores do aumento da permeabilidade alvéolo-capilar ^{57,58,60,67,70,100,124,126,128,134,137,140,150,160,165,167}, embora a SARA possa ocorrer em pacientes neutropênicos ^{112,124}.

Vários estímulos agindo sinergicamente promovem a agregação de neutrófilos no pulmão. O sistema complemento é importante para as defesas do organismo, porém sua ativação excessiva pode causar ações deletérias. Entre estes estímulos acredita-se que a ativação do sistema complemento, que pode estar

presente na SARA, é o mais importante, principalmente as frações C3a e C5a^{12,20,42,54,55,70,101,117,121,126,128,170}.

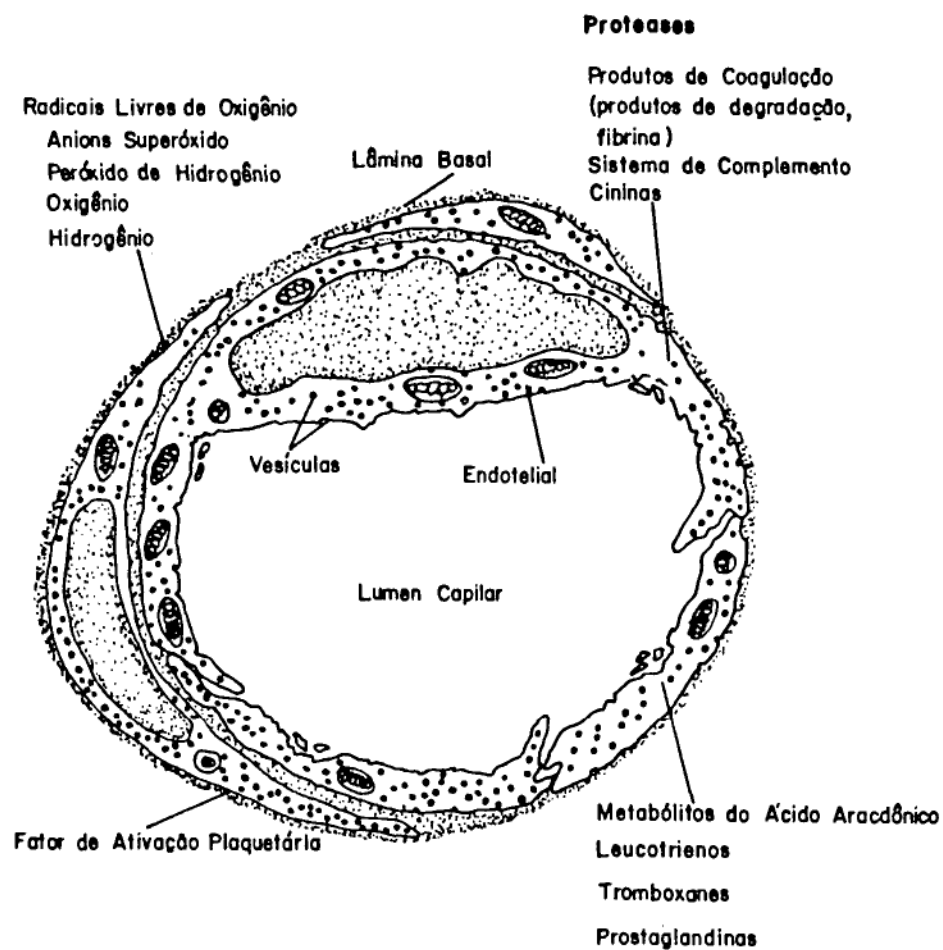
As frações C3a e C5a são anafilotoxinas e fatores quimiotáticos habitualmente ausentes no plasma normal e que têm a propriedade de induzir a agregação de neutrófilos.

HAMMERSCHMIDT e cols⁹⁷ selecionaram 33 pacientes que preenchiam os critérios da SARA e demonstraram a presença da fração C5a em 31 deles.

Após agregação, os neutrófilos se tornam ativados e liberam produtos tóxicos neutrofílicos que lesam o endotélio vascular. Entre os mais importantes estão: elastases, collagenases, radicais livres de oxigênio, proteases, metabólitos do ácido araquidônico, fator de ativação plaquetário e mieloperoxidase (Figura 2).

As proteases liberadas pelos neutrófilos têm capacidade de ativar várias vias inflamatórias com o Fator D, sistema de coagulação e cininas que amplificam a ativação do sistema complemento, propiciando maior agregação de neutrófilos^{106,124}. O Fator D é um dos produtos de degradação da fibrina e está aumentado nos casos de SARA^{97,106}.

FIGURA 2 - PRODUTOS TÓXICOS DOS NEUTRÓFILOS ATIVADOS NA
UNIDADE ALVEOLO-CAPILAR



Além do efeito direto das proteases no endotélio vascular, estas também têm a propriedade de destruir a fibronectina, uma opsonina sérica com função fagocítica no sistema reticulo-endotelial. Com a diminuição dos níveis de fibronectina, os produtos da coagulação intravascular têm a duração de seus efeitos deletérios na vasculatura pulmonar aumentados, pois circulam por mais tempo ^{100,126}.

Entre os radicais livres de oxigênio os mais importantes são o superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila. Estes radicais aumentam a permeabilidade alvéolo-capilar e promovem vasoconstrição pulmonar ¹²⁴. Inativam antiproteases com superóxido dismutase (SOD) e antitripsina, agravando a lesão do endotélio vascular ^{6,126,135}.

Trombos de plaquetas e fibrina são freqüentemente encontrados em pulmões de pacientes que foram a óbito por SARA ^{57,106}.

Em 1980, HAYNES e cols, citados por RINALDO (1982, p.903), denominaram de antígeno D um produto de degradação da fibrina, provando que ele estava aumentado nos pacientes com SARA e não naqueles pacientes de risco que não a desenvolveram, sugerindo que este antígeno D marcaria o início das lesões pulmonares.

A fibrina e seus produtos de degradação têm papel importante após a microembolização, pois estimulam a quimiotaxia dos neutrófilos e ativam o sistema complemento ¹²⁴.

Evidências sugerem também o envolvimento dos metabólitos do ácido arquidônico na patogênese da SARA. São moléculas ati-

vas, com potente efeito pulmonar. Foram identificadas por BORGEAD em 1938 ⁴⁰.

Fossuem ações múltiplas, inclusive algumas antagônicas entre si.

Os produtos da cicloxigenase provavelmente não lesam diretamente a microvasculatura, mas alteram a permeabilidade alvéolo-capilar ⁴¹.

Os leucotrienos C4, D4 e E4 causam broncoespasmo, aumentam a permeabilidade vascular por ação direta nas paredes dos vasos, enquanto que o leucotrieno B4 consegue o mesmo efeito indiretamente por liberação de enzimas e geração de superóxido dismutase. O leucotrieno B4 é gerado no próprio pulmão pelos macrófagos alveolares. Ele é o mais potente agente quimiotático e agregador de neutrófilos do metabolismo do ácido araquidônico, equivalente ou superior ao C5a. Ativa os neutrófilos e induz a liberação de enzimas lisossômicas e radicais tóxicos de oxigênio ^{40, 120}.

Nos mecanismos secundários na patogênese da SARA, destacam-se o oxigênio; embora, quando se inicia o tratamento, os pacientes já apresentam sintomatologia. Os radicais livres de oxigênio oriundos da fração inspirada de O_2 podem agravar a lesão pulmonar. Estes radicais são procedentes da redução univalente da molécula de oxigênio. São eles: superóxido - O_2^- , peróxido de hidrogênio - H_2O_2 e hidroxila - OH.

As células do endotélio capilar são as primeiras a serem lesadas, proporcionando a passagem de proteínas séricas e líquidos, além do normal, do lúmen capilar para o espaço intersticial e posteriormente para o alvéolo.

Estes radicais livres de oxigênio liberam fatores quimiotáticos que recrutam mais neutrófilos, inativam antiproteases, diminuem a migração de macrófagos alveolares e deprimem a função mucociliar, proporcionando o aparecimento de infecções bacterianas ^{43, 73, 126}.

1.2 - SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO NA CRIANÇA

A Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto na Criança tem recebido pouca atenção na literatura pediátrica.

Os primeiros relatos em crianças foram descritos em 1968, após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea e após trauma ^{5, 38, 147}.

Um dos primeiros estudos de SARA, especificamente em crianças, foi realizado por LYRENE e TRUOG ⁷¹ no período de janeiro 1976 a julho 1979, onde selecionaram 15 crianças com idade superior a 6 meses, com pulmões previamente saudáveis, necessitando de ventilação mecânica e quadro radiológico compatível com edema pulmonar. HOLBROOK e cols ⁴³, praticamente durante o mesmo período, descreveram 18 crianças que preenchiam os critérios de SARA. A diferença principal entre os dois grupos foi a idade dos pacientes. No estudo de HOLBROOK havia 10 crianças menores de 1 ano, sendo que uma delas era um RN com septicemia por *E. coli*.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da Síndrome são os mesmos, sendo que no grupo pediátrico destaca-se asfixia por semi-afofamento ^{43, 71, 77, 106, 107, 122, 133}.

A fisiopatologia, características clínicas, achados radiológicos e patológicos são semelhantes aos do adulto 27, 34, 63, 71, 100, 107, 122, 133.

A incidência no grupo pediátrico é menor, embora haja poucos estudos. Estima-se que a frequência seja de 8,5 a 10,4 casos/ 1000 admissões em Unidades Terapia Intensiva Pediátrica 63, 71, 107, 122, 133.

A evolução, é semelhante à do adulto, quanto ao tempo de ventilação mecânica, complicações e apresentam mortalidade mais elevada, variando de 40 a 90%, enquanto que no adulto é de 20 a 90% 63, 71, 107, 122.

1.3 - SISTEMA SURFACTANTE

A principal condição clínica em que ocorre defeito do surfactante é a Síndrome de Desconforto Respiratório do RN (SDR-RN).

AVERY e MEAD ⁷ observaram que os pulmões de RNs que morrem por SDR são pesados e deficientes em material de superfície ativa. Desde então tem-se estudado o sistema surfactante na vida fetal tardia e neonatal precoce.

O metabolismo dos mamíferos necessita de uma intensa troca gasosa para a qual o pulmão é um órgão altamente adaptado, contando com aproximadamente 300 milhões de alvéolos, o que proporciona uma ampla superfície de difusão entre o ar e o sangue. Os alvéolos podem ser considerados como pequenas esferas úmidas que, em contato com o ar tendem ao colapso à medida

que seu raio diminui; fenômeno que se processa de acordo com a equação de LAPLACE:

$$P = \frac{2 \times Y}{R} \text{ onde:}$$

P = pressão que tende a colabar ou insuflar o alvéolo

Y = tensão superficial

R = raio do alvéolo

A tensão superficial é um fenômeno físico que resulta do contato entre duas fases não semelhantes como, gás e líquido. O sítio celular da produção de surfactante é o pneumócito tipo II, nas suas membranas microssomais ^{88, 102}. A prova mais concreta que o pneumócito tipo II produz surfactante é a demonstração de que o material secretado em culturas tem a mesma composição fosfolipídica, mesma aparência morfológica e a mesma atividade de superfície que o surfactante obtido por lavagem broncoalveolar ⁸⁸.

Os pneumócitos tipo II apresentam em sua estrutura corpos lamelares, que são organelas ricas em lipídios com a função de estoque e secreção do surfactante intracelular. Cronologicamente, as células alveolares tipo II começam a se diferenciar morfollogicamente por volta de 20 a 24 semanas de gestação e em gestação normal, a biossíntese e secreção se tornam suficientes para a estabilidade alveolar após 3 meses de gestação.

A quantidade de surfactante presente na via aérea e secretada ao nascimento, tem importância na determinação da evolução perinatal normal ou SDR. Talvez maior importância que a quantidade de surfactante presente ao nascimento, para a pre-

venção da SDR, sejam a disposição e a composição bioquímica do surfactante 99, 100, 131, 132, 141, 150.

O surfactante é um termo específico para se referir à mistura de fosfolípidios, lipídios neutros e proteínas encontrados em lavado alveolar de animais 67.

A composição do surfactante é geralmente constante entre os mamíferos (Tabela 1).

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DO SURFACTANTE

Fosfolípidios.....	85%
fosfatidilcolina saturada.....	60%
fosfatidilcolina insaturada.....	20%
fosfatidilglicerol.....	08%
fosfatidilinositol.....	02%
fosfatidiletanolamina.....	05%
esfingomielina.....	02%
Lipídios neutros e colesterol.....	05%
Proteínas.....	10%

A dipalmitilfosfatidilcolina ou lecitina é o principal componente fosfolipídico e o maior responsável pela atividade de superfície 97, 64, 67, 131, 132, 141, 146. Ela apresenta alto grau de saturação de seus ácidos graxos, o que é essencial para sua capacidade tensioativa.

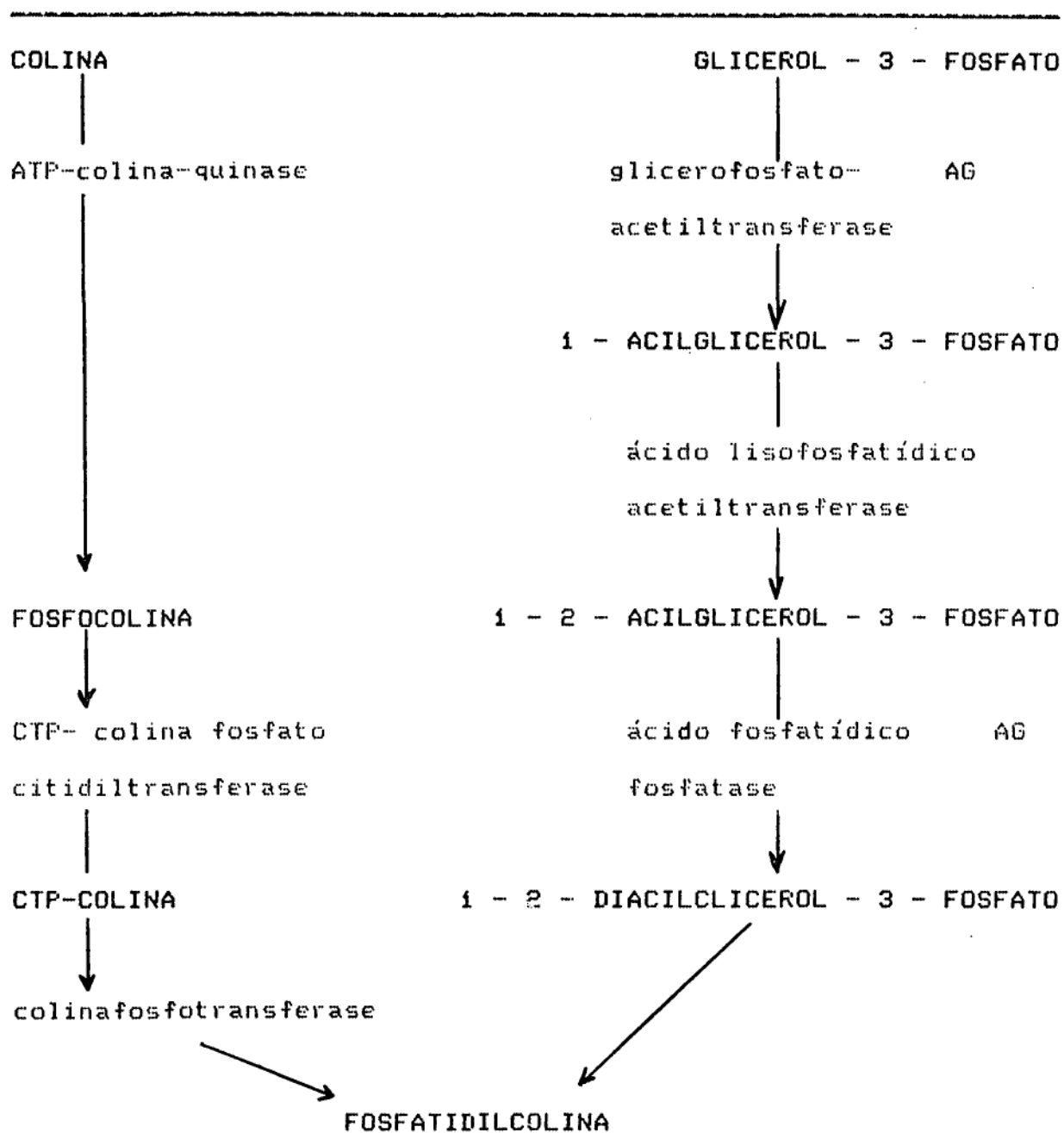
Na biossíntese da lecitina estão envolvidos glicerol, a esterificação de dois ácidos graxos (no carbono alfa e beta) e

a incorporação da colina. Apresenta duas vias segundo a idade gestacional:

A. VIA DA METILAÇÃO (metiltransferase) - presente entre 20 a 35 semanas, envolve etanolamina, que assim como a colina é fosforilada, ativada e ligada ao diglicérido, formando fosfatidiletanolamina.

B. VIA DE INCORPORAÇÃO DA COLINA (fosfocolinatransferase)
Esta via sofre um aumento abrupto por volta de 34 semanas, quando já ocorreu cerca de 90% da gestação, o que se correlaciona com o aumento da concentração de lecitina nos pulmões fetais. Esta via é que determina maturidade pulmonar efetiva, pois promove uma capacidade de expansão pulmonar quatro vezes maior em relação à lecitina da primeira via 100.000.100.100. A Figura 3 ilustra a via de incorporação da colina.

FIGURA 3 - VIA DE INCORPORAÇÃO DA COLINA



O fosfatidilglicerol é o segundo maior componente fosfolipídico do surfactante correspondendo aproximadamente a 10% de sua constituição 59, 57, 64, 132, 141. O surfactante sem fosfatidilglicerol parece não possuir atividade de superfície.

Existe uma correlação negativa entre as concentrações de fosfatidilglicerol e fosfatidilinositol com o evoluir da gestação. Com o desenvolvimento, diminui a concentração de fosfatidilinositol e aumenta a de fosfatidilglicerol ^{20,22}.

Segundo HALLMAN e cols ²⁷ o fosfatidilglicerol é componente essencial do surfactante, pois está ausente em RN com SDR. A presença de fosfatidilglicerol indica maturidade pulmonar.

Em síntese, o feto produz dois tipos de surfactante: um inicial, que contém fosfatidilcolina e fosfatidilinositol e outro final ou adulto, com grandes quantidades de fosfatidilcolina e fosfatidilglicerol.

A maturidade pulmonar é avaliada pela concentração dos vários fosfolipídios no líquido alveolar durante o evoluir da gestação. A Relação lecitina/esfingomielina ainda é o melhor meio de avaliar a maturidade pulmonar ^{20,141}. Estas duas frações foram escolhidas pois na determinação cromatográfica as duas cadeias estão próximas, sendo que relações maiores que dois indicam maturidade pulmonar, enquanto valores entre um e meio e dois freqüentemente acompanham RNs sem ou com SDR leve. Esta distribuição das concentrações nas várias idades gestacionais é denominada de perfil pulmonar ^{20,22}.

A concentração de lecitina começa a aumentar com 24 semanas e seus níveis aumentam gradativamente até 36 semanas. A idade gestacional de 35 semanas marca o início da maior maturação do sistema, com o começo da síntese do fosfatidilglicerol e diminuição do fosfatidilinositol.

1.4 - SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO RECÉM-NASCIDO (DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA)

Nenhuma patologia tem motivado tanto os neonatologistas nos últimos anos como a Síndrome de Desconforto Respiratório (SDR), doença pulmonar característica do RN pré-termo, sendo mais freqüentemente encontrada nos Berçários, Unidades de Terapia Intensiva Neonatais e nas necrópsias dos casos de dificuldade respiratória no período neonatal ⁷⁶.

A doença foi inicialmente conhecida como Membrana Hialina Pulmonar após a descrição feita por HOCHHEIN em 1903, devido à presença, nos pulmões de RNs que morriam por dificuldade respiratória, de um material eosinofílico revestindo a membrana, ductos alveolares e bronquíolos terminais ^{77,78}. A descrição da patologia se deteve principalmente à formação das membranas hialinas, e a doença recebeu várias denominações listadas no Quadro 5.

QUADRO 5 - SINONÍMIA DA SÍNDROME DE DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO RN

-
1. Síndrome de Insuficiência Respiratória Idiopática
 2. Síndrome de Atelectasia Pulmonar Progressiva
 3. Síndrome de Angústia Respiratória
 4. Síndrome de "Distress" Respiratório
 5. Síndrome de Hipoperfusão Pulmonar
 6. Síndrome de Isquemia Pulmonar Neonatal
-

Após a metade do século, foi reconhecida que estas inclusões alveolares eosinofílicas são relativamente inespecíficas, podendo ser a via final comum de várias patologias pulmonares ⁹⁷.

No final de 1950, o papel da diminuição ou ausência do surfactante, foi tido como fator patogênico primário na fisiopatologia da Doença Membrana Hialina, ao lado de fatores epidemiológicos ⁹⁸.

Cronologicamente, sobrepondo-se a estas observações, foi o redescobrimento do material ativo na superfície pulmonar, isto é, o surfactante. Esta substância recobre as vias aéreas permitindo variação da tensão superficial na interface ar-líquido, mantendo a estabilidade alveolar. Estes achados culminaram com a observação de AVERY ⁷ que os pulmões de RNs prematuros que morriam por dificuldade respiratória, eram deficientes em surfactante. Com a aceitação geral da diminuição ou ausência de surfactante como agente primário na etiologia da mesma, passou a ser denominada de Síndrome de Desconforto Respiratório (SDR) ⁷⁰. Esses desenvolvimentos não só trouxeram uma explicação para o colapso alveolar, mas também resultaram em maiores avanços em pesquisa e terapêutica.

A incidência da SDR é variável na experiência de vários autores ^{62,70,103}. A maior dificuldade quando se investiga doenças pulmonares neonatais, entre elas a SDR, é a falta de critérios diagnósticos.

Os dados obtidos entre vários autores não são comparáveis, pois não são uniformes. A incidência da doença, definida

como número de novos casos numa população, em um determinado tempo, é variável.

A SDR é a patologia respiratória mais freqüente em RNs que ingressam em unidades de terapia intensiva neonatais e a maior contribuinte para a morbi-mortalidade 97.72.127. A incidência varia de acordo com a idade gestacional e o peso. USHER e cols 142 encontraram incidência de 17% em RNs com peso de nascimento abaixo de 2500g, sendo que 50% destes, estavam entre 1000 e 1500g. Até hoje acredita-se que a incidência está entre 10 a 15% de todos os RNs com peso inferior a 2500g 97.62.70.118.

Quanto à idade gestacional, a incidência diminui com o evoluir da gestação. HJALMARSON 42 analisou 32.385 RNs e verificou que 90% dos que apresentavam SDR tinham idade gestacional inferior a 36 semanas. A incidência é falseada em RNs com peso de nascimento abaixo de 1000g, pois eles morrem precocemente, não havendo tempo para a formação de membranas hialinas.

Como na SARA, vários fatores de risco estão implicados na incidência e patogênese da SDR (Quadro 6).

QUADRO 6 - FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVER SDR

Prematuridade

Asfixia

Parto por cesariana

Diabetes Mellitus materno

Hemorragia materna

A prematuridade é um fator de risco expressivo, e é o que mais influencia na probabilidade de sobrevivência. A gravidade da doença está relacionada com o grau de prematuridade ³⁹.

A influência na patogênese da SDR é por imaturidade bioquímica pulmonar, tanto na síntese, armazenamento e liberação do surfactante quanto em composição.

O papel da asfixia na patogênese da SDR foi proposta por CHU e cols, citado por KOPELMAN (1984, p.170) através da hipoperfusão pulmonar para explicar a diminuição do surfactante na SDR. Submetidos a vários tipos de "stress" intra-uterino, haveria constrição dos vasos pulmonares fetais, com diminuição do aporte de sangue aos pulmões e diminuição secundária do surfactante ^{70,101}.

A lecitina, principal componente do sistema surfactante, é ativamente sintetizada após 24 semanas de gestação através da via de metilação, sendo importante até cerca de 35 semanas. É caracterizada por ácido mirístico em sua composição, é extremamente lábil e inibida por hipóxia, hipotermia e acidose ^{39,62,70}. Nestas situações, asfixia neonatal diminui os níveis de surfactante por inativação enzimática da via de metilação, e em casos graves por necrose alveolar, havendo destruição dos pneumócitos tipo II.

Em relação à cesárea, apesar de sua importância ser reconhecida, controvérsias ainda existem, especialmente em relação ao fator específico que seria responsável pela maior incidência de SDR.

Não são os fatores que indicam a cesárea mas o ato cirúrgico em si, que deve ser responsável pela maior incidência de SDR, observado pela comparação entre cesárea eletiva e de emergência, para cada idade gestacional, resultando em igual incidência da doença. Com idade gestacional de 35 a 38 semanas houve uma diferença entre parto por via vaginal e cesariana, de 1,8 para 14,4%, respectivamente.

Acredita-se que a cesariana é um fator de risco em RNs que ainda não desenvolveram maturidade pulmonar, ou seja, com relação lecitina/esfingomielina $< 2^{20,127,130}$. É possível que a cesariana afete a via de metilação de formação da lecitina ¹⁷.

Outra especulação em relação à cesariana, é que os níveis de adrenalina e noradrenalina em RNs oriundos de parto por cesariana são menores que os níveis encontrados em RNs por parto normal. A adrenalina teria importante papel na liberação de surfactante e reabsorção de líquido pulmonar ⁶⁰.

O Diabetes Mellitus materno é considerado um fator de risco ainda controverso. A maior incidência de SDR em RN, de mãe diabética, seria devido à prematuridade e cesariana, e não exatamente ao Diabetes materno ^{20,127}. Outra justificativa, é o bloqueio produzido pela insulina, da estimulação da lecitina feita pelo cortisol ²⁰.

A mortalidade da SDR tem grande variação dependendo dos fatores de risco e métodos terapêuticos utilizados. Entre estes fatores, o que mais influencia a probabilidade de sobrevivência, é a prematuridade. É observado um declínio linear da mortalidade com o aumento da idade gestacional ^{37,39,42,134}.

HJALMARSON ⁴² analisando 32.281 RN, fez o diagnóstico de SDR em 105, e obteve taxa de mortalidade de 8,5%. Não houve nenhum óbito com RNs maiores de 34 semanas ou 2500g neste grupo.

SAVE e PATEL ¹³⁴ analisando autópsias, praticamente obtiveram o mesmo resultado. Atualmente a mortalidade diminuiu para 5 a 10%, dado à grande proliferação de unidades de terapia intensiva neonatais ^{72.115}.

A maioria dos óbitos ocorre nas primeiras 72 a 96 horas ^{37.62.72.115}. Isto mostra que o curso natural da doença é caracterizado por progressiva deterioração nas primeiras 24 a 48 horas, com recuperação a partir de 72 horas, demonstrando que a SDR é autolimitada e transitória.

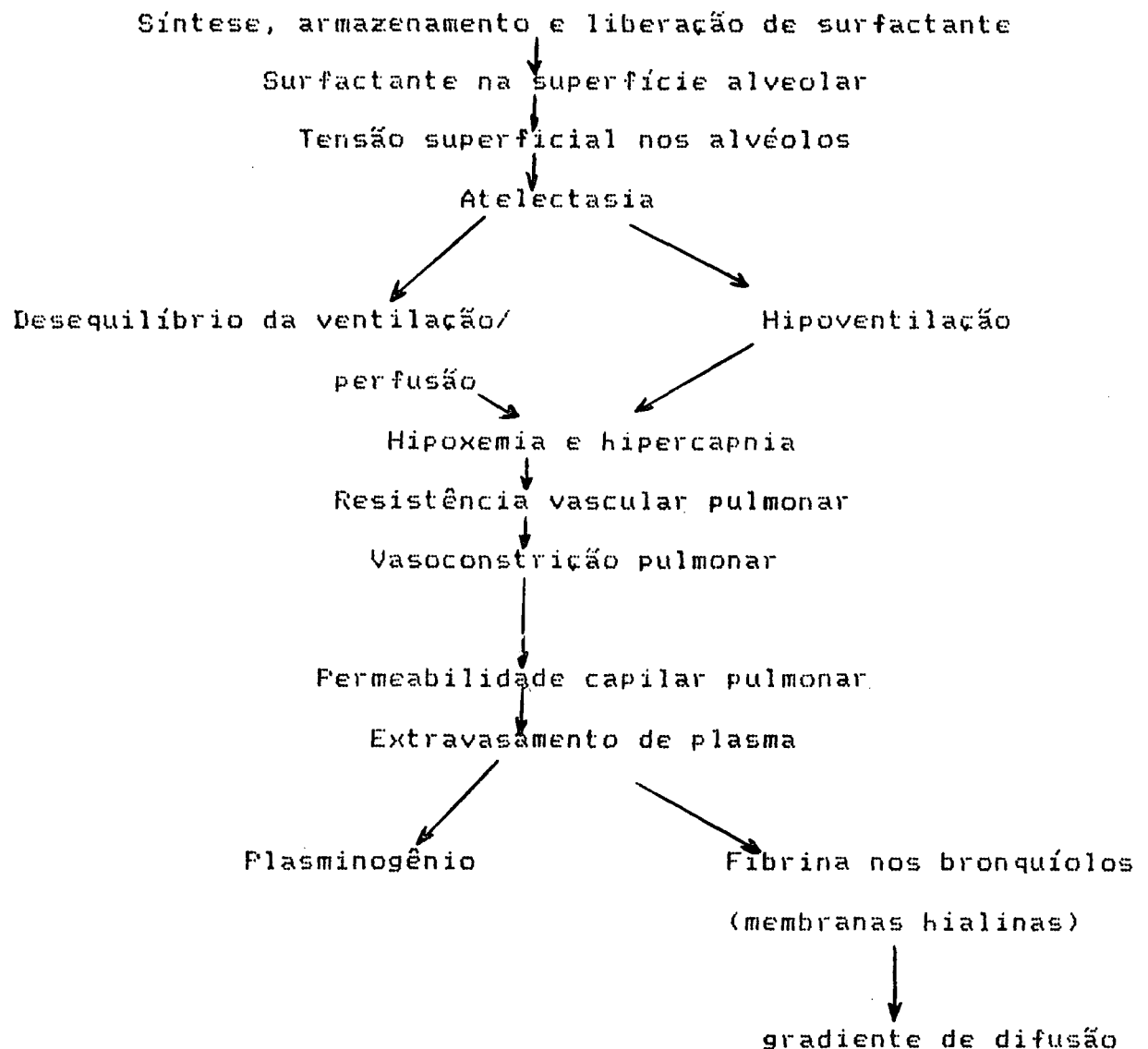
Para que os RNs sobrevivam após o parto, o surfactante deve estar presente e também deverá ser regenerado a uma taxa proporcional ao seu desaparecimento, visto que apresenta um "turnover" de aproximadamente 14 horas ^{37.57}.

A deficiência de surfactante quanti e qualitativamente não é o fator patogênico exclusivo, porém, é o mais importante ^{37.57.55.64.74.155}. Sua deficiência impede a estabilidade alveolar durante a expiração. Do ponto de vista fisiopatológico, a atelectasia é a mais importante característica da doença (Figura 4).

Como consequência da atelectasia, haverá hipoventilação com aumento do espaço morto, provocando "shunt" intrapulmonar da direita para a esquerda. Acentua-se a hipóxia, inicia-se retenção de gás carbônico, com acidose mista, tendo como principal, o componente metabólico por acúmulo de ácido lático

e pirúvico pelo metabolismo anaeróbico da glicose. A hipóxia e acidose promovem vasoconstrição e diminuição da perfusão pulmonar, acentuando-se o "shunt" através do forame oval e canal arterial ²⁴.

FIGURA 4 - FISIOPATOLOGIA DA SDR--RN



Como na maioria dos RNs que têm idade gestacional em torno de 35 semanas, a síntese do surfactante é feita pela via de metilação, que é muito sensível à hipoxemia e acidemia; assim, além do efeito de vasoconstrição pulmonar, a hipóxia e acidose diminuem a síntese de surfactante por inativação da metiltransferase, que é a enzima responsável pela via de metilação.

Desde 1951, quando foi introduzido o conceito de que as membranas hialinas resultariam da transudação de proteínas plasmáticas por lesão tissular, tem sido estudado o mecanismo fisiopatológico desta transudação e do edema pulmonar presente nos casos de SDR 16,37,60,66.

No momento do nascimento, a produção de líquidos pelo pulmão deve parar e o líquido existente deve ser absorvido para dar espaço ao ar. No pulmão existem duas barreiras contra o movimento de líquidos; o endotélio capilar e o epitélio alveolar. A passagem de líquidos vai depender do tamanho das moléculas e dos poros. Ainda ocorre aumento da permeabilidade alveolar nas primeiras horas de vida. O raio dos poros aumenta cinco a seis vezes. Quando a absorção de líquidos é completa, o raio dos poros diminui para um valor um pouco maior que o diâmetro do poro fetal. Neste estágio o aumento não é suficiente para permitir a penetração de proteínas plasmáticas¹⁵⁴.

A transudação de líquidos com alto teor de proteínas dos capilares pulmonares é um importante achado fisiopatológico nos estágios iniciais da SDR 37,61,67,81,88,103,104. O mecanismo do edema seria a passagem anormal pela parede alvéolo-capilar.

Substâncias liberadas dentro do alvéolo podem inativar o surfactante contribuindo para a deficiência funcional do mesmo. A influência do líquido pulmonar na gravidade da SDR ainda não é completamente entendida. A presença do aumento de líquido pulmonar, linfáticos dilatados e edema pulmonar intersticial podem provocar estreitamento das vias aéreas terminais. O "clearance" do líquido intersticial está diminuído pois ultrapassa a capacidade dos linfáticos, que em exames patológicos apresentam-se ectásicos, congestos e com seu lúmen preenchido por material eosinofílico ⁸⁸.

O diagnóstico clínico da SDR baseia-se na análise e observação cuidadosa dos dados maternos, do parto e do RN e na exclusão de outras causas de dificuldade respiratória. A maioria apresenta menos de 37 semanas de gestação, apresentando um ou mais fatores de risco já mencionados ^{89, 129}.

Esforço respiratório, evidenciado pela vigorosa retração esternal e subcostal, taquipnéia e gemido expiratório estão presentes, além de cianose com aumento progressivo das necessidades de oxigênio. Na ausculta, pouca entrada de ar, apesar do grande esforço respiratório.

A doença é evolutiva, com 72 horas ocorre estabilização do quadro com diminuição das necessidades de oxigênio e muitas vezes, poliúria. Existe controvérsias na literatura quanto a cronologia do aparecimento da fase poliúrica ^{90, 92, 91, 91}. Mais recentemente foi observado que ela ocorre antes da melhora significativa da oxigenação e da complacência pulmonar ⁹⁰.

Os resultados dos exames gasométricos dependem do estágio da doença e sua gravidade; ocorre aumento das necessidades

de oxigênio nas primeiras 24 horas. Neste período pode ocorrer acidose metabólica, variando de acordo com as condições de nascimento. Estão presentes em todos os RNs hipoxemia, "shunt" intrapulmonar da direita para a esquerda, aumento do gradiente alvéolo-capilar. A PaCO_2 pode se elevar com o decorrer da doença, estabelecendo, acidose respiratória ^{36,41,73,74,81,100}.

O padrão radiológico é característico na SDR, embora possa haver casos de SDR com Raio X de tórax normal e RN sem a doença, com achados radiológicos compatíveis com SDR ⁹⁶. O aspecto clássico é infiltrado reticulogranular difuso, fino, bilateral, simétrico, com aumento da densidade pulmonar e broncogramas aéreos ^{39,76,100}.

A possibilidade de diagnosticar-se SDR baseada nos padrões radiológicos gira em torno de 80%, segundo DRISCOLL e SMITH ⁹⁶. Uma radiografia normal, após seis horas de vida, praticamente exclui o diagnóstico.

A melhora radiológica é concomitante com a melhora clínica por volta do terceiro dia de vida, quando ocorre recuperação do sistema surfactante.

Os achados anatomopatológicos da SDR também são característicos. Macroscopicamente o pulmão é sólido, vermelho, firme, colapsado e sem evidência de presença de ar ^{74,136}. O exame microscópico, revela várias áreas de atelectasia que podem não ser uniformes, pois enquanto a maior parte do pulmão está colapsada, existem áreas que estão distendidas ^{47,103}. Os ductos alveolares apresentam-se dilatados e visualiza-se o achado característico da doença que são as membranas hialinas.

Inicialmente, pensou-se que as membranas hialinas se formavam a partir de líquido amniótico ou vernix caseoso aspirado pelo feto durante asfixia, tornando-se um resíduo sólido quando o líquido era absorvido ⁹⁹.

Através de estudos com imunofluorescência ^{99.100} ficou demonstrado que as membranas hialinas eram material amorfo, formado por restos celulares, estroma, proteínas plasmáticas e principalmente por fibrina. O fato da fibrina ser o maior componente das membranas hialinas é a prova de que na fisiopatologia da SDR ocorre transudação de proteínas capilares para o interstício e posteriormente para os alvéolos, por aumento da permeabilidade alvéolo-capilar ^{64.66.67.100.117}.

Se o RN morrer nas primeiras horas após o nascimento, não se encontrarão membranas hialinas; por outro lado, se o óbito ocorrer depois do terceiro dia de vida, as membranas acham-se fragmentadas e parcialmente digeridas pelos macrófagos ⁶⁴.

1.5 - SISTEMA COMPLEMENTO

JULIES BORDET em 1895, demonstrou que os microorganismos eram lisados em poucos minutos quando colocados "in vitro" em presença de soro obtido de animais imunizados; entretanto, se o soro fosse aquecido a 56°C por trinta minutos ou simplesmente deixado envelhecer por alguns dias, perdia a sua atividade lítica, conservando ainda os anticorpos. A adição de soro fresco não imune obtido de animais, restaurava a atividade lítica do soro inativado a 56°C. Esta experiência demonstrou que a ação bacteriostática do soro do animal imunizado dependia de dois fatores; um específico e termoe estável (anticorpo) e outro inespecífico e termolábil existentes tanto no soro imune como no soro humano ativado. Este último, inicialmente denominado alexina, passou a ser chamado posteriormente, por ERLICH, de complemento 13,171.

Este trabalho de BORDET teve tal importância que lhe foi conferido o prêmio Nobel em 1920.

O sistema complemento humano é formado por mais de vinte proteínas plasmáticas, que são química, funcional e imunologicamente distintas e que servem como mediador e amplificador humoral das reações antígeno-anticorpo.

A função geral do sistema complemento é ajudar nos processos de defesa, porém, sua ativação excessiva pode ser deletéria, provocando lesão tecidual e inflamação. Muitas vezes esta ativação deletéria tem papel central no desenvolvimento de patologias auto-imunes 44,45,70,75,76.

A ação do sistema complemento inclui a lise de células, liberação de histamina dos mastócitos e plaquetas, o aumento da permeabilidade vascular, a contração da musculatura lisa, quimiotaxia dos leucócitos e a neutralização de certos vírus.

A quimiotaxia para neutrófilos polimorfonucleares no local da ativação do complemento é um dos eventos na formação da resposta inflamatória 13.26.35.45.55.

O complemento está presente no soro de todos os animais homeotérmicos e seu título no soro não aumenta pela imunização. O complemento está presente no soro de sangue colhido recentemente; é instável, mesmo em geladeira a 4°C, mas é preservado pelo congelamento a -70°C ou pela liofilização. Pode ser inativado pelo aquecimento a 56°C por trinta minutos pois certos componentes do complemento são termolábeis, enquanto outros são termorresistentes. Os componentes do complemento são proteínas e movem-se na eletroforese, principalmente com as beta-globulinas, exceto por alguns componentes na fração alfa ou gama das globulinas 13.14.15.

O complemento é designado pelo símbolo "C" e os seus componentes por este símbolo seguido do número correspondente (Ex: C1, C4, etc), ou no caso de certos componentes, por símbolos ou nomes convencionais P = properdina, fator B, fator D, etc.

As enzimas do complemento, formadas durante o processo de ativação, são designadas através de uma barra colocada sobre o símbolo da proteína ou complexo proteico, por exemplo C1s, C4b2a, fator B. A letra "i" no final do símbolo serve para designar o componente que perdeu a atividade, por exemplo C3bi,

corresponde ao C3b inativado. Os fragmentos dos componentes que surgem através da clivagem enzimática são designados através de letras minúsculas que seguem o símbolo empregado para o componente, como por exemplo, C4a, C4b ^{13,15}.

Cada componente do complemento precisa ser ativado sequencialmente sob condições apropriadas, para que uma reação do complemento progrida. Portanto, a ativação não é um acontecimento isolado e sim um processo dinâmico, que permite às proteínas tornarem-se membros interatuantes de um sistema funcionalmente integrado. Para que não ocorra uma ativação descontrolada do sistema do complemento, existem várias proteínas séricas que servem para modular e limitar a sua ativação.

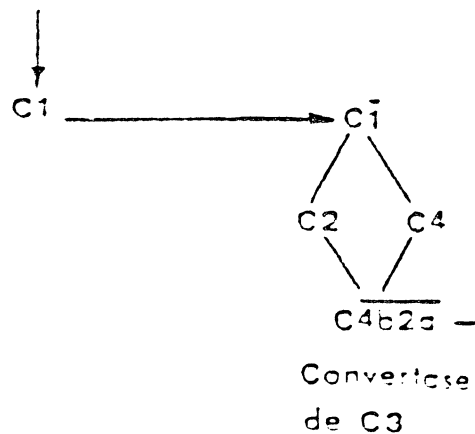
1.5.1 - VIAS DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

Existem dois mecanismos ou vias que levam à ativação da porção terminal do complemento. Estes mecanismos de ativação denominados "via clássica" e "via alternativa" são desencadeados por agentes diferentes ^{13,15,20,40,70,76,171}. As duas vias de ativação convergem a meio caminho no sistema complemento e o restante da sequência da reação, envolvendo as reações de C5b a C9, é comum a ambas as vias (Figura 5).

A porção terminal da sequência do complemento também pode ser ativada diretamente por certas enzimas celulares e séricas, sem que haja participação de fatores iniciais da reação. Entre elas estão as enzimas fibrinolíticas (plasmina) e certas enzimas lisossômicas, capazes de ativar C3 ou C5 diretamente.

VIA CLÁSSICA

ATIVADORES



VIA ALTERNATIVA

ATIVADORES

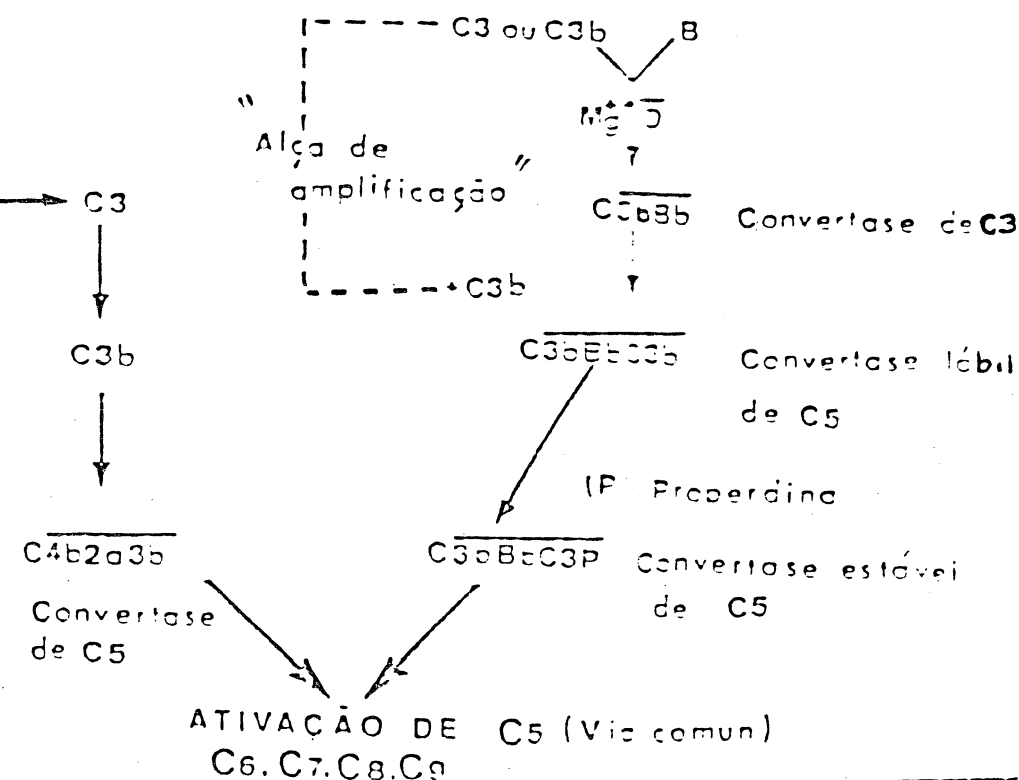


FIGURA 5 - Diagrama dos mecanismos de ativação "em cascata" do sistema complemento (Vias de Ativação).

1.5.2 - VIA CLÁSSICA DO SISTEMA COMPLEMENTO

Recebeu esta denominação pois foi a primeira a ser estudada ⁴⁰.

Pode ser ativada principalmente por complexos antígeno-anticorpo, e por imunoglobulinas agregadas (Quadro 7).

QUADRO 7 - FATORES ATIVADORES DO SISTEMA COMPLEMENTO

	CLÁSSICA	ALTERNATIVA
IMUNOLÓGICO	IgG, IgM	IgA, IgG, IgE agregada
NÃO IMUNOLÓGICO	Enzimas proteolíticas	Enzimas tipo tri- psina
	ADN	Lipopolissacarídeos
	Proteína A estafilocócica	Polissacarídeos de plantas e bactérias
	Proteína C reativa	Fator de peçonha de cobra
		Hemácias de coelhos

As imunoglobulinas humanas que pertencem à subclasse IgG 1, IgG 2 e IgG 3 e à classe IgM são capazes de iniciar a ativação pela via clássica ^{10,40,70,130}. Dentre as subcllasses de IgG, a IgG 3 é a mais ativa. A ativação imunológica do primeiro componente do complemento C1 ocorre após a sua fixação a um sítio localizado na região Fc da molécula de imunoglobulina. A via clássica também pode ser ativada não imunologicamente por várias substâncias quimicamente diversas, entre elas o ADN, a proteína C reativa, certas membranas celulares, enzimas como a tripsina.

A via clássica compreende os passos da reação do primeiro (C1), segundo (C2), terceiro (C3), e quarto (C4) componentes do complemento.

C1 é a primeira unidade funcional da via clássica do complemento e consiste de três moléculas proteicas distintas denominadas C1q, C1r e C1s, que estão unidas entre si por uma ligação cálcio dependente, formando um agregado macromolecular. A ativação de C1 por complexos antígeno-anticorpo é iniciada pela ligação de C1 a porção Fc do anticorpo. C1 ativado media a próxima fase da reação do complemento: formação de enzima chave da via clássica do complemento, C3 convertase (Figura 5).

Este complexo é formado a partir de duas moléculas precursoras enzimaticamente inativas, C4 e C2. C4 é uma beta 1 globulina com peso molecular de 206.000 daltons e C2 uma beta 1 globulina com peso molecular de 117.000 daltons. No caso de C4, C1 ativado ($\overline{C1}$) cliva uma única ligação peptídica localizada na maior das três cadeias polipeptídicas desta molécula, a cadeia alfa com liberação de um fragmento menor, C4a, que é liberado

para o plasma; e o outro maior, C4b, que se liga à superfície da membrana celular. A molécula de C4b subsequentemente se dissocia em fragmentos imunologicamente distintos, C4c e C4d 13,16,78,171.

De modo semelhante, a clivagem de C2 por $\overline{C1}$ gera um fragmento menor, C2b, e outro maior, C2a. Há então a formação de um complexo molecular composto por duas subunidades: $\overline{C4b2a}$. Este complexo molecular é uma enzima proteolítica que assume o papel de continuar a reação de complemento em evolução, não sendo mais necessário os compostos iniciais da reação após a sua formação. O complexo $\overline{C4b2a}$ é também chamado de "convertase de C3", que cliva, ativando o próximo componente da sequência, o C3, em dois fragmentos: C3a e C3b. O C3 também é uma beta1-globulina com peso molecular de 180.000 daltons. Um sítio de ligação lábil fica exposto no fragmento maior, C3b, permitindo que esta molécula ligue-se às membranas em sítios próximos, mas distintos daqueles utilizados pelo anticorpo e pelo $\overline{C4b2a}$. A ligação de C3b à molécula $\overline{C4b2a}$ leva à geração da última enzima da via clássica, $\overline{C4b2a3b}$. Esta enzima possui como substrato natural C5 que é uma beta 1 globulina com peso molecular de 180.000 daltons. Este C5 é clivado em C5a e C5b.

O C5b liga-se à C6, C7, C8 e C9 formando o complexo lítico da membrana que causa destruição citotóxica das células e tecidos (Figua 5). A via clássica pode ofertar C3b como substrato para a via alternativa. Este mecanismo é chamado "alça de amplificação" 14,171.

1.5.3 - VIA ALTERNATIVA DO SISTEMA COMPLEMENTO

O sistema complemento pode ser ativado por várias vias, além da iniciada pela reação antígeno-anticorpo (via clássica). A mais conhecida destas vias é aquela que independe do anticorpo para a sua ativação, originalmente descrita por PILLEMER, em 1954, conhecida como via alternativa do complemento ou via da properdina ^{W.13.18.76.1300.171}. Esta via pode ser ativada imunologicamente pela IgA humana e também por IgG 4 e IgE, e não imunologicamente por certos polissacarídeos, enzimas tipo tripsina e alguns tipos de imunocomplexos (Quadro 7).

Os componentes da via alternativa incluem o fator D, fator B, properdina e C3. B1-H e C3b-INa são proteínas de controle de ativação da via alternativa do complemento.

O fator B (pró-ativador de C3) é uma glicoproteína com peso molecular de 93.000 daltons, termolábil, com mobilidade eletroforética na região beta, composto por apenas uma cadeia polipeptídica ^{W.18.48.76.130}. Sua proteína é sintetizada por macrófagos denominados Ba e Bb. O fragmento Bb, o maior deles, forma com o C3b a enzima mais importante da via alternativa, o C3bBb ou convertase de C3.

O fator D (convertase do pró-ativador de C3) é uma glicoproteína com um peso molecular de 23.000 daltons, termorre-sistente, com mobilidade eletroforética de uma alfa globulina. Sua função é converter o complexo bimolecular C3Bb na enzima ativa, C3bBb, pela clivagem do fator B (Figura 5) ^{W.18.48}.

O componente C3 do complemento faz parte de ambas as vias de ativação. É uma glicoproteína de peso molecular de

180.000 daltons, uma beta globulina composta de duas cadeias polipeptídicas. Existe no soro como pró-enzima, que ao ser clivada, dá origem a dois fragmentos: C3a e C3b. Este último vai unir-se com o fragmento Bb, formando o $\overline{C3bBb}$, ou convertase de C3, que é a enzima que cliva novas moléculas de C3 nativo. O C3 é a proteína do sistema complemento com maior concentração sérica (1200 mcg/ml) ^{10.10.10.40}.

Properdina é uma das proteínas reguladoras da via alternativa do complemento. Sua principal função parece ser a de estabilizadora da convertase de C3 e C5. É uma glicoproteína com mobilidade eletroforética em gama 2. Pelo menos duas formas desta glicoproteína foram descritas; properdina nativa e ativada, sendo que uma pode se converter na outra ^{10.10.100}.

A ativação da via alternativa pode se iniciar por dois mecanismos: a) através da oferta de C3b pela via clássica, favorecendo a formação das convertases de C3 e C5, mecanismo também chamado de "alça de amplificação" de C3b; b) independentemente da oferta de C3b, pela via clássica. Neste mecanismo, a molécula iniciadora é C3 nativa, que ao sofrer hidrólise, passa a comportar-se funcionalmente como C3b ¹⁰⁰.

Uma vez ativada, a via alternativa, pela clivagem de C3 formaria C3b; este ligar-se-ia a uma molécula de fator B que, na presença de íons magnésio, formaria um complexo bimolecular, C3bB, ainda sem atividade enzimática. Quando em contato com C3b, o fator B torna-se susceptível à clivagem enzimática por fator D, resultando na formação de C3 convertase da via alternativa, $\overline{C3bBb}$, com liberação do fragmento Ba.

Convertase de C3 ($\overline{\text{C3bBb}}$) é um complexo instável em solução. Sua estabilidade é influenciada positivamente pela properdina. Em condições fisiológicas, a convertase C3 da via alternativa do complemento é mantida em baixas concentrações no organismo, devido à ação das proteínas reguladoras Beta-1H e INA-C3b.

A convertase de C3 da via alternativa pode tornar-se convertase de C5 pelo recrutamento de um fragmento C3d adicional, que passa a suprir uma ponte de ligação ao substrato C5. Assim como a convertase de C5 da via clássica, a ação enzimática de C5 convertase da via alternativa do complemento, cliva C5 em C5a e C5b, dando origem ao primeiro componente do complexo multimolecular, que é um complexo de ataque da membrana, C5b-C9, via terminal comum (Figura 5) ^{114,130}.

1.5.4 - MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

Os níveis séricos do complemento dependem do balanço entre síntese e catabolismo de vários dos seus componentes ^{114,130}.

Muitos métodos são usados para avaliação da sua utilização, exigindo todos eles certas precauções para impedir que o complemento perca sua atividade pelo manuseio inadequado.

A atividade do complemento é geralmente medida pela sua capacidade de lisar hemácias de carneiro sensibilizadas com anticorpos de coelho, anti-hemácias de carneiro (hemolisinas). A titulação do complemento nesta reação fornece a medida geral de integridade da via clássica do complemento e do ataque à mem-

brana. Os valores são expressos em unidades hemolíticas, indicando a maior diluição do soro que é capaz de provocar lise de 50% das hemácias (CH50). A atividade hemolítica total depende de uma concentração ótima de todos os principais componentes, C1-C9. Se a concentração de um deles está muito reduzida ou ausente, pouca ou nenhuma atividade hemolítica é detectada (1,4,15,19).

Vários componentes do sistema complemento podem ser individualmente quantificados no soro ou em outros líquidos do organismo através de imunodifusão radial simples em ágar. Placas de imunodifusão radial são disponíveis no comércio contendo anticorpos para C3, C4 e fator B, por exemplo. Todos os componentes do sistema complemento que possuem níveis séricos acima de 20 mcg/ml, aproximadamente, e para os quais existe um anti-soro, podem ser medidos por esta técnica. Este método, porém, não diferencia as moléculas ativas do complemento das inativas. Existem, também, outros métodos não quantitativos que mostram elevação do nível de complemento. Certos componentes do complemento são prontamente distinguíveis, devido à modificação da mobilidade eletroforética após sua clivagem. Uma evidência direta da utilização do sistema complemento "in vivo" pode ser obtida através do estudo do catabolismo de componentes do complemento, marcados com isótopo radioativo.

Para demonstração e dosagem de níveis de produtos de degradação é utilizado o método enzima imunoensaio (ELISA) para C3bBbp, complexo C5b-9 da fase fluida e radioimunoensaio para quantificação de C3a, C4a e C5a ²⁰.

1.5.4.1 - MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA VIA CLÁSSICA DO SISTEMA COMPLEMENTO

Através de dosagem da concentração de componentes do sistema complemento, como C1q e C4, níveis baixos indicam sua ativação por intermédio da via clássica ^{10,70}.

A ativação de C4 "in vivo" tem sido quantificada com técnicas imunoquímicas que detectam fragmentos polipetídicos de C4 produzido durante a ativação. É usada a imunoeletroforese em gel contendo anticorpos que precipitam C4 nativo, assim como C4d (imunoeletroforese "em foguete") como meio de detectar ativação de C4. O C4 nativo no plasma produz uma simples linha de precipitação após imunoeletroforese "em foguete". Quando o plasma contém C4d, duas linhas de precipitação aparecem, correspondendo a C4d e C4. A imunoeletroforese "em foguete" ^{10,70} para C4d e C4 é um método simples e sensível de detecção da ativação do complemento para a via clássica em plasma humano, e tem sido usada para o estudo de ativação do sistema complemento no plasma obtido de pacientes com artrite reumatóide, lupus eritematoso sistêmico e outras doenças.

1.5.4.2 - MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA VIA ALTERNATIVA DO SISTEMA COMPLEMENTO

Os métodos existentes para avaliação do sistema complemento pela via alternativa correspondem a provas qualitativas, semiquantitativas e quantitativas. Entre os métodos qualitativos, destacam-se aqueles que evidenciam a presença de produtos

de clivagem do fator B pela imunoeletroforese-padrão em amostras de plasma e outros líquidos biológicos e a contra-imunoeletroforese ^{100,101}. O achado de componentes da via alternativa por imunofluorescência em tecidos lesados também é uma demonstração qualitativa da utilização do sistema complemento em patologia.

Existem métodos quantitativos para avaliação da ativação do sistema complemento pela via alternativa. PERRIN e cols ¹¹⁰ descreveram, em 1975, uma técnica para medir a concentração de fragmentos Ba no plasma por imunodifusão radial, utilizando dois tipos de anticorpos.

Os métodos comuns para medir os níveis de fator B são reações de precipitação em gel, tais como imunodifusão radial, imunoeletroforese "em foguete" ¹⁴⁹ e as provas funcionais hemolíticas, como as realizadas com hemácias de coelho.

BALLA ⁹ estudou uma técnica de quantificar o fator B e seus produtos de degradação como um indicador de ativação da via alternativa. Verificou, por imunoeletroforese "em foguete", que, para detectar Ba em soro ativado por inulina, eram necessárias quantidades muito grandes deste fragmento no plasma. A inclusão da etapa de precipitação com o polietilenoglicol (PEG) resultou em um aumento considerável da sensibilidade do método, a ponto de torná-lo elemento útil para investigações clínicas.

A ativação de C3 "in vivo" também tem sido quantificada com técnicas imunoquímicas que detectam fragmentos polipeptídicos de C3 produzidos durante a ativação.

Um dos métodos mais sensíveis para a detecção de ativação de C3 é a imunoeletroforese "em foguete" onde se detecta C3 nativo e C3d ¹⁰². O C3d, fragmento de baixo peso molecular é gerado em quantidades equimolares da clivagem de C3b. Esta técnica oferece algumas vantagens: C3d tem meia vida maior que C3c na circulação e pode ser separado de outros fragmentos de maior peso molecular através da precipitação por PEG.

A metodologia utilizada é baseada na técnica de LAURELL ⁸⁴, usando plasma inicialmente estabilizado por EDTA e então fracionado com PEG. O exame é de boa reprodução, dando boas linhas de precipitação com pequena quantidade de anti-C3d e também pode ser realizado em plasma estocado a - 70°C.

1.5.5 - SISTEMA COMPLEMENTO E O RECÉM-NASCIDO

Existem poucos estudos do sistema complemento do feto e do recém-nascido. O sistema imunecelular tem importante papel na defesa contra infecções por vírus, bactérias, fungos, protozoários, células malignas ou mutantes e células de histocompatibilidade humana ¹⁰². As células do sistema imune se originam de células tronco no fígado e baço e entram no timo por volta da oitava semana de gestação.

Os granulócitos são inicialmente notados no fígado com aproximadamente 2 semanas de gestação; com 5 meses, a medula óssea comanda sua síntese ¹⁰². Entretanto, a capacidade funcional dos granulócitos fetais de fagocitar e destruir microorganismos não está bem estabelecida. Vários autores já notaram di-

minuição da fagocitose em leucócitos do sangue de cordão
 61.102.107.

GLUCK e SILVERMAN ⁶¹ sugeriram que a deficiência na fagocitose pode ser devida à falta de um fator sérico, visto que esta diminuição da fagocitose pode ser completamente corrigida na presença de soro adulto. As substâncias no soro do adulto que estimulam a fagocitose são alfa 1, alfa 2 e betaglobulinas e componentes do sistema complemento.

A síntese de complemento precede a síntese de imunoglobulinas no feto humano, sugerindo que o complemento seja o mecanismo de defesa mais primitivo e menos específico
 1.38.41.78.147.152.

A síntese do inibidor de C2, C4, C5 e C1 começa tão cedo quanto 8 semanas de vida fetal, mais precoce que o início da síntese de IgM (11 semanas) ou IgG (12 semanas). O C3 já é detectado por estudos histo e imunoquímicos por volta de 5 semanas de gestação.

O início da síntese do sistema complemento ocorre por volta da oitava semana de gestação sendo que a síntese definitiva acontece com onze semanas e esta síntese precoce não está relacionada com a presença de antígeno ^{70.152}.

O sítio primário da síntese é o fígado ^{13.10.70}, os demais locais são: baço, placenta, células do peritônio, timo, cólon e medula óssea. STRUNK e cols ¹⁵⁶ demonstraram que células pulmonares tipo II humanas, sintetizam proteínas da via clássica e alternativa assim como C3 e C5.

Quanto às imunoglobulinas, além de serem sintetizadas mais tarde, quantitativamente sua síntese também é menor. Os principais locais de produção são: baço, cólon e placenta ⁷⁰.

Vários estudos comparam os níveis dos componentes do sistema complemento dos RNs entre si, com adultos normais e com soro materno ^{1,25,33,35,41,70,75,107,137,147,152}.

A comparação deverá ser feita com soro de adultos normais e não com soro materno, pois estes apresentam concentrações bem superiores aos níveis de adultos ^{70,147}.

Os valores em RNs variam de 60 a 100% dos níveis considerados normais para adultos saudáveis, sendo que a atividade da via alternativa parece ser mais frequentemente anormal que a da via clássica ^{25,33,70,75,137,147,152}.

Os níveis do sistema complemento da mãe não alteram os do RNs, pois não ocorre passagem transplacentária de seus componentes, como ocorre com as imunoglobulinas da classe IgG ^{75,137,152,157}.

Os níveis variam de acordo com a idade gestacional e não com o peso de nascimento ^{70,137,140,147,152}. Os níveis de RNs prematuros são menores que os de RNs à termo.

Como os níveis são menores que os de adultos, há uma deficiência relativa (fisiológica). Este déficit é transitório e por volta do sexto mês de vida, os níveis se igualam aos do adulto ^{41,152}.

2.0 - OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

1. Verificar se existe ativação do sistema complemento pela via clássica ou via alternativa em Recém-nascidos com Síndrome de Desconforto Respiratório, através da detecção de C4d e C3d na circulação sanguínea.
2. Comparar os níveis de C3, C4 e CH50 de recém-nascidos prematuros sadios adequados para a idade gestacional, com recém-nascidos prematuros adequados para a idade gestacional com Síndrome de Desconforto Respiratório.

3.0 - CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - CASUÍSTICA:

1 - POPULAÇÃO DE REFERÊNCIA

Recém-nascidos prematuros com quadro de "Distress" Respiratório.

2 - POPULAÇÃO DE ESTUDO

A. GRUPO DE ESTUDO - Constituiu-se de 15 RNs prematuros adequados para a idade gestacional, de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e radiológico de SDR-RN, nascidos na maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de julho de 1989 a janeiro de 1990.

Os critérios utilizados para definir a idade gestacional foram baseados no trabalho de BATTAGLIA E LUBCHENCO ^{1*} que consideram como RNs prematuros, os RNs com até 37 semanas e seis dias. A idade gestacional foi também determinada pela tabela das características externas e maturidade neurológica dos RNs após 24 horas de vida ^{2*}.

Em relação ao estado nutricional dos RNs prematuros, foram classificados em adequados para a idade gestacional, de acordo com a Academia Americana de Pediatria ³.

Os critérios de inclusão foram:

I. Clínicos: RN prematuros adequados para a idade gestacional com taquipnéia, gemido expiratório, retração esternal e subcostal, hipoxemia necessitando de suplementação de oxigênio nas primeiras 24 horas de vida.

Quanto ao suporte ventilatório, se o RN necessitasse de FiO_2 maior que 0.4 para manter uma PaO_2 acima de 50mmHg, era indicado CPAP. A ventilação em respirador (Bourns BP 200) era indicada se, em CPAP com FiO_2 de 0,72, PEEP de 6 cm H_2O ; os RNs apresentassem: $PaO_2 < 50\text{mmHg}$, $PaCO_2 > 60\text{ mmHg}$, $pH < 7,25$ e/ou apnéias.

II. Radiológicos: Hipoaeração, aspecto reticulogranular difuso e broncogramas aéreos.

B. GRUPO CONTROLE - Para fins de comparação, incluiu-se um grupo constituído de 20 RNs prematuros sadios, de ambos os sexos, adequados para a idade gestacional, semelhante à população de estudo. Nenhum apresentou qualquer tipo de doença ou intercorrência, durante o tempo de permanência hospitalar.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO - Os seguintes critérios foram utilizados, tanto para o grupo com SDR como para o grupo controle:

- * Infecção materna/Amnionite
- * Antibioticoterapia materna
- * Bolsa Rota por mais de 24 horas

- * Mãe com uso de antineoplásicos
- * Patologia materna auto-imune
- * RNs com doença hemolítica
- * Infecção neonatal na ocasião do "distress" respiratório
- * RNs com coagulopatia

3.2 - MATERIAL

AGAROSE (Sea Kem-tipo M.E. Marine Colloids, Inc., Rockland, Maryland, EUA), diluída em tampão barbital-tris-glicina (vide adiante) a 1% peso/volume.

INULINA (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA).

POLIETILENOGLICOL 6.000 (PEG) (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) 22% - aquecer 500 ml de tampão de borato até aproximadamente 60°C, enquanto se adicionam lentamente 220g. de polietilenoglicol (PEG), durante uso constante de misturador magnético. Completar para 1.000 ml, quando resfriar para a temperatura ambiente.

SOLUÇÃO CORANTE - azul-brilhante de Coomassie R-250 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) - 50g; etanol 96% - 4.500 ml; ácido acético glacial - 1.000 ml água destilada - 4.500 ml. O corante é dissolvido em etanol acético e deixado à temperatura ambiente até o dia seguinte e, a seguir, filtrado.

SOLUÇÃO DESCORANTE - mesma fórmula que corante, exceto pela adição de azul-brilhante. Ambas as soluções, corante e descorante, foram mantidas hermeticamente fechadas, para evitar evaporação.

SOLUÇÃO-ESTOQUE de EDTA 0,2 M ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) - sal dissódico (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) - 67,2g; ácido etilenoaminotetracético (EDTA) - sal tetrassódico (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) - 76,0g; água destilada para completar 2 litros.

TAMPÃO DE BARBITAL-TRIS-GLICINA (BTG) - A solução-estoque é obtida misturando-se os tampões A, B, C: tampão A: barbitálico sódico (E. Merck AG, Darmstadt, Alemanha) - 65g; ácido barbitúrico E. Merck AG, Darmstadt, Alemanha) - 10,35g; completar com água destilada para 3 litros. Tampão B: glicina (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) - 281g; tris (Trizma Base, Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) - 226g; completar com água destilada para 3 litros. Tampão C: ácido diaminoetilenotetracético EDTA) - sal dissódico (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) - 58,8g; ácido diaminoetilenotetracético - sal tetrassódico Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) - 66,5g; completar com água destilada para 4 litros. A solução-estoque é guardada em câmara fria a 4°C com timerosal (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri, EUA) a 1:10.000. A solução para uso é preparada diluindo-se a solução-estoque 1:3 em água destilada. Obtém-se então um tampão com pH = 8,6.

TAMPÃO DE BORATO - Reagente A: borato de sódio (Mallinckrodt, Inc., Paris, Kentucky, EUA) - 19,08g; solução-estoque de EDTA 0,2 M - 25 ml; completar para 600ml com água destilada. Reagente B: ácido bórico (Mallinckrodt Inc., Paris, Kentucky, EUA) - 12,37g; solução-estoque de EDTA 0,2 M - 100 ml; completar para 2 litros com água destilada. Adicionar uma parte de reagente A e aproximadamente 6 partes de reagente B, até que o pH de 8,3 seja alcançado (22°C).

PLACAS E SOROS

- a. material para a determinação dos níveis séricos do complemento hemolítico total (CH50), seguiu a técnica de MAYER ²⁴.
- b. placas de imunodifusão radial, para a dosagem dos componentes C3 e C4 (Nor-Partigen, Behring Institut, Alemanha), de acordo com as especificações de origem.
- c. cubas para eletroforese com capacidade para 2 litros de tampão.
- d. fonte estabilizadora (0 a 500 V e 0 a 100 mA).
- e. papel-filtro Whatman número 1 (BALSION LTD), espessura de 0,16mm.
- f. soro anti- C4d - foi gentilmente cedido pelo Dr. John G. Curd, Scripps Clinic and Research Foundation, La Jolla, Califórnia, EUA).
- g. soro anti-C3d - Foi utilizado soro anti-C3d da Behring, Dakopatts, Rabbit Immunoglobulins to Human C3d, Alemanha.

3.2.1 - COLHEITA DE SANGUE

Amostras de sangue foram coletadas com seringa de vidro B-D Yale 10 ml esterilizadas com agulha descartável B-D 30 x 8. Eram imediatamente colocadas em tubos de vidro de 100 x 16 mm, imersos em gelo. Para a separação do plasma, o sangue era colocado em tubos de vidro respeitando uma relação de 9 ml para 1 ml de EDTA dissódico 0,2 M, pH = 7,2. Sangue destinado à separação do soro foi colocado em tubos de vidro, sem anticoagulante, incubados em banho-maria a 37°C, por 20 minutos.

Ambas as amostras de sangue, com e sem anticoagulante foram centrifugadas a 1.200 XG por 20 minutos em centrífuga com refrigeração constante a 4°C (Beckman Modelo J-21C, EUA). As alíquotas foram separadas usando pipeta Unipetor de 200 mcl e coletadas em tubos cônicos de polietileno tampa de 11 x 40 mm. Todas as amostras foram estocadas a - 70°C para análise posterior.

Amostras de sangue dos RN com SDR foram colhidas nas primeiras 24 horas de vida por punção ou por cateter umbilical e com o mesmo material era feita análise gasométrica 77.

Dos controles, o sangue era obtido do cordão umbilical na ocasião do nascimento.

EXAMES LABORATORIAIS UTILIZADOS PARA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA:

1. HEMOGRAMA COMPLETO - Sangue colhido em tubo do tipo Vacutainer (Becton, Dickinson, Ind. Cirúrgicas S.A., Juiz de Fora, MG) contendo EDTA dissódico. O exame foi realizado no

Coulter Counter Modelo S.S.R. (Counter Eletronic, Inc. Hialeah, Flórida, EUA).

2. RADIOGRAFIA DE TÓRAX - Realizada na incidência pósterio-anterior (PA) nas primeiras 6 horas de vida, utilizando técnicas habituais.

3. HEMOCULTURA - Meio ml de sangue colhido assepticamente em frascos com meio de cultura, utilizando-se as técnicas preconizadas pela disciplina de Doenças Infecto-parasitárias do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

4. GASOMETRIA ARTERIAL - Realizada utilizando-se 0,2 ml de sangue heparinizado no aparelho Radiometer Copenhagen, ABL 300.

3.3 - MÉTODOS

Foram utilizados testes para determinação dos níveis séricos de C3, C4 e complemento hemolítico total (CH50) e dos fragmentos C3d e C4d.

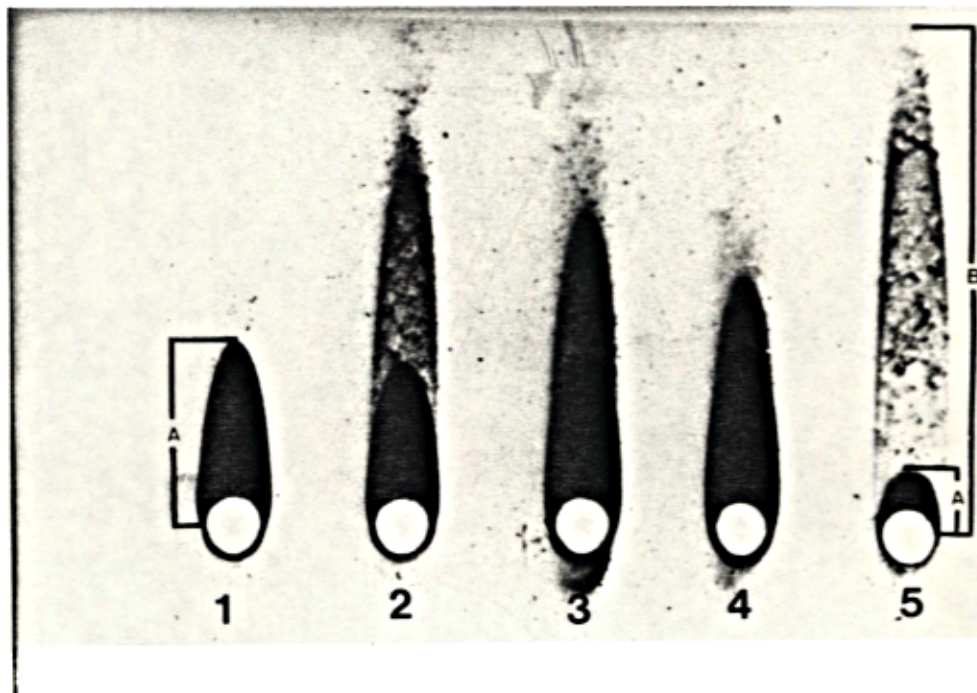
3.3.1 - DETERMINAÇÃO DE C4 E C4d

Esta determinação foi realizada por imunoeletrodifusão quantitativa de LAURELL ²⁴, também denominada de imunoeletro-

forese quantitativa "em foguete". Foi realizada com uma modificação deste método conforme MILGROM ²⁰.

Um volume de 9,5 ml de agarose a 1% em tampão BTG foi derretido em banho-maria a 100°C e resfriado até 56°C, quando então foi misturado com 250 mcl de anti soro anti-C4, despejando o volume em placas de vidro aquecidas, medindo 17,5 cm e 4 cm. Deixou-se esfriar para formar gel, quando se perfurou, formando orifícios circulares de 3 mm de diâmetro, distantes um dos outros 7 mm de seu ponto central. Amostras de 5 mcl de plasma descongelado, a 4°C, foram colocadas em cada orifício e a placa era submetida a 3 V/cm de corrente contínua a 4°C por 16 horas sob umidade permanente. O tampão utilizado na eletroforese foi BTG. Após eletroforese, as placas foram comprimidas com papel-filtro seco, com posterior secagem e coloração por azul-brilhante de Coomassie. Posteriormente, foi medida, com auxílio de uma régua milimetrada, a altura dos arcos de precipitação de C4 e C4d pela projeção da lâmina em um microprojeter, aumentando-se a imagem 8 vezes. A presença de apenas um arco significa que o plasma só tem C4 nativo (plasma sem quantidade detectável de produtos de ativação de C4). A presença de dois arcos significa que há C4d no plasma, formando o segundo arco. A proporção entre C4d e C4 reflete o grau de ativação de complemento pela via clássica. Quando nenhum arco de C4d foi observado considerou-se a relação C4d/C4 igual a um. Exemplo pode ser visto na Figura 6.

FIGURA 6 - IMUNOELETROFORESE "EM FOGUETE" PARA DETERMINAÇÃO DE C4 E C4d



1. Plasma humano normal apresentando apenas arco de C4 (A); 2,3 e 4. Aumento gradual dos arcos de C4 e diminuição dos arcos de C4d; 5. Pequeno arco de C4 (A) e grande quantidade de C4d (B).

Cedida por Rocha

3.3.2 - DETERMINAÇÃO DE C3d

A determinação de C3d também foi por imunoelectroforese "em foguete", com pequenas modificações do método de LAURELL¹⁴, conforme BOURKE, MOSS e MAINI¹⁵ em 1981.

Agregado de gamaglobulina foi preparado utilizando-se 50 mg de gama globulina humana dissolvida em 1 ml de solução contendo 4 partes de tampão fosfato 0,02 M, pH = 7,2 e 96 partes de solução salina 0,85%. Era incubada em banho-maria a 37°C, com agitação de 10 em 10 minutos. Após, foi centrifugado e o sobrenadante guardado a - 70°C em alíquotas de 200 mcl.

A preparação dos soros para a determinação de C3d foi feita adicionando-se 200 mcl de soro a 200 mcl de PEG (22% em tampão borato). O PEG era colocado sobre o soro, gota a gota, sob agitação constante em Vortex (tubo em banho de gelo). Depois foi deixado a 4°C por 2 horas e então centrifugado a 2.700 r.p.m., em centrífuga refrigerada e o sobrenadante retirado com pipeta Finnpiptette 50-200 mcl e colocados em tubos de vidro. PEG a 22% precipita todos os fragmentos de C3 ficando somente C3d no sobrenadante.

A metodologia para a confecção das placas foi a mesma utilizada para a determinação de C4 e C4d, sendo que o volume de anti-C3d misturado para uma placa de 17,5 x 4,0 cm foi de 70 mcl.

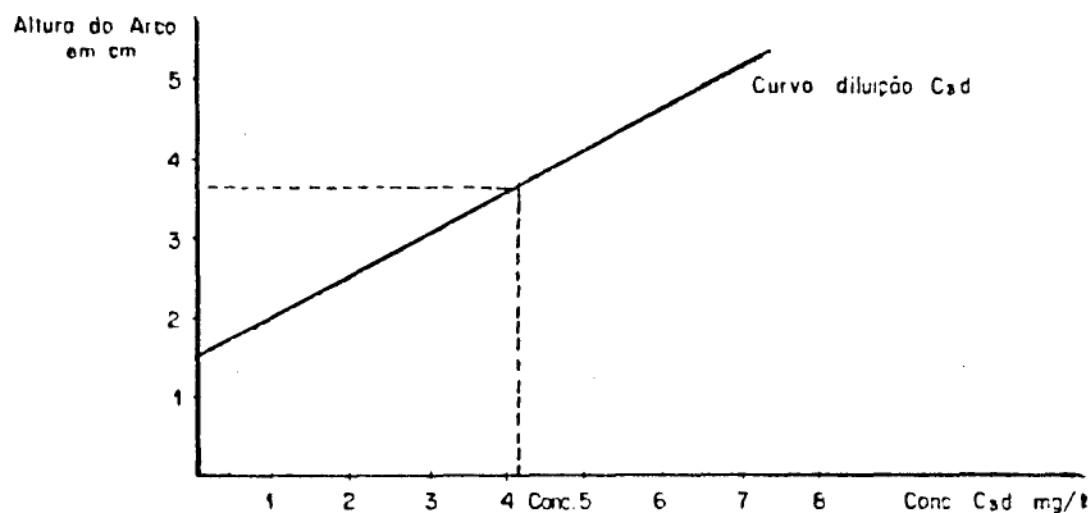
Aos pocinhos de 4 mm foram aplicados 5 mcl de soro. Nos quatro primeiros e nos quatro últimos pocinhos foi feito um gráfico de diluição de soro normal ativado por inulina após o processo de fracionamento com o PEG em 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 utilizando-se PBS como diluente.

Uma corrente de 8 a 10 volts era deixada passar pela placa de imunoeletroforese durante 16 horas. O processo de secar, corar e descorar era o mesmo utilizado na determinação de C4d.

A presença do fragmento C3d era demonstrada pela presença de um arco de precipitação apenas. A altura do arco foi medida com auxílio de uma régua milimetrada e microprojektor com aumento de 8 vezes (idem ao C4d).

Com as diluições do C3d (1:2, 1:4, 1:8, 1:16) e suas concentrações que eram previamente conhecidas (puro = 22,9mg/l, 1:2 = 11,45 mg/l, 1:4 = 5,725 mg/l, etc) foi formada uma curva. Concentração de C3d foi determinada a partir da concentração de C3 no soro antes da ativação. Foi construída uma nova curva tendo na abscissa a concentração de C3d em mg/l e na ordenada, a altura do arco. Nos casos em que houve a formação do arco de C3d, sua altura foi colocada na curva e determinada a concentração correspondente (exemplo pode ser visto no Gráfico 1).

GRÁFICO 1 - MÉTODO PARA DETERMINAÇÃO DO NÍVEL DE C3d



3.3.3 - DOSAGEM DE C3, C4 e CH50

A avaliação dos níveis séricos do complemento hemolítico total (CH50) foi realizada segundo a técnica de MAYER ⁷⁴. A dosagem dos componentes C3 e C4 foi feita por imunodifusão radial, inoculando-se 5 mcl de soro estocado a - 70°C com pipeta Ziptrol, Drumond Scientific Company, Pennsylvânia, USA, conforme recomendações do fabricante (Nor-Partigem, Behring Institut, Alemanha).

3.3.4 - AVALIAÇÃO DE HIPOXEMIA E VENTILAÇÃO

Além da gasometria, para avaliação dos níveis de PaO_2 , foram determinados: * "shunt" intrapulmonar (QS/QT) pela fórmula: ^{11, 97}:

$$\frac{QS}{QT} = \frac{(PAO_2 - PaO_2) 0,0031}{C(a - V) O_2 + (PAO_2 - PaO_2) 0,0031}$$

onde: PAO_2 = pressão alveolar de oxigênio em mmHg

PaO_2 = pressão arterial de oxigênio em mmHg

0,0031 = coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma

$C(a - V) O_2$ = diferença artériovenosa de conteúdo de oxigênio em volume % = 3,5

* Gradiente alvéolo-arterial de oxigênio - $(P(A-a)O_2)$ pela fórmula ^{20,27,144}:

$$P(A - a)O_2 = (FiO_2(PB - \text{pressão vapor d'água})) - \frac{(PaCO_2)}{0.8} - PaO_2$$

onde FiO_2 = fração inspirada de oxigênio

PB = pressão barométrica de Curitiba

Pressão de vapor d'água = 47

$PaCO_2$ = pressão arterial de CO_2 em mmHg

PaO_2 = pressão arterial de O_2 em mmHg

* Relação PaO_2 / FiO_2 ²⁰, que é uma maneira mais simplificada de estimar o "shunt" intrapulmonar (quando se exclui "shunt" intracardiaco).

3.3.5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os cálculos foram efetuados com o auxílio do computador CASPER GM-1230. Foram calculados média aritmética, geométrica, desvio e erro padrão e coeficiente de variação.

Os resultados foram expressos em média \pm desvio padrão e para o cálculo da significância da diferença de duas médias foi aplicado o teste "t" Student com nível de significância de 5%.

4.0 - RESULTADOS

4.1 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS

Os dados de registro, sexo, cor, peso, idade gestacional, índice de Apgar no primeiro e quinto minuto e tipo de parto para os casos do grupo SDR, acham-se expressos no Anexo I e para o grupo controle no Anexo II.

O grupo controle foi composto por 20 RNs prematuros adequados para a idade gestacional. Não houve diferença estatisticamente significativa entre sexo, cor e tipo de parto entre os dois grupos, sendo que no grupo SDR predominou o sexo masculino (67%), cor branca (87%) e parto cesárea (67%). No grupo controle observamos a mesma tendência, com predomínio do sexo masculino (55%), cor branca (90%) e parto cesárea (60%).

Todos os RNs eram adequados para a idade gestacional e não houve diferença estatisticamente significativa entre idade gestacional e peso entre os dois grupos ($p > 0,05$) (Tabela 2).

Quanto ao Apgar, tanto no primeiro quanto no quinto minuto, foram menores no grupo SDR. No primeiro minuto foi de $7,55 \pm 1,73$ no grupo controle e $4,76 \pm 2,83$ no grupo SDR. No quinto minuto, $8,85 \pm 1,59$ e $7,23 \pm 2,45$, demonstrando asfixia neonatal a que os RNs com SDR estão sujeitos.

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE PESO E IDADE GESTACIONAL DE RN COM SDR E RN PREMATUROS SADIOS

	GRUPO CONTROLE n=20	GRUPO SDR n=15	p
PESO (g)	2399 \pm 447 (1410 - 3050)	2022 \pm 683 (920 - 3600)	0,056
IDADE GESTACIONAL (semanas)	35,34 \pm 1,36 (32 - 37)	34,23 \pm 2,77 (27 - 37)	0,118

Resultados expressos em média \pm desvio padrão.

Valores limites observados entre parênteses.

4.2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DO GRUPO SDR

Este grupo foi composto por 15 RN adequados para a idade gestacional de acordo com a Academia Americana de Pediatria. Dez eram do sexo masculino (67%) e 5 do sexo feminino (33,3%). A maioria, 13 (87%), era da cor branca e o parto cesárea ocorreu nas mães de 10 RNs (67%).

Os dados de gasometria, parâmetros máximos de ventilação, tipo e tempo de ventilação, dias de oxigenoterapia, evolução e complicações acham-se expressos nos Anexos III e IV.

Os valores médios dos níveis gasométricos estão expressos na Tabela 3, sendo que todos estes valores correspondem às mesmas amostras utilizadas para dosagem dos níveis do sistema complemento e seus produtos de degradação (primeiras 24 horas de vida).

TABELA 3 - VALORES DE GASOMETRIA DOS RN COM SDR

	MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO	VALORES LIMITES OBSERVADOS
pH	7,24 \pm 0,11	7,0 - 7,36
PaO ₂ (mmHg)	61,01 \pm 24,37	31,0 - 107,0
PaCO ₂ (mmHg)	51,0 \pm 18,65	32,7 - 97,0
Bic	21,61 \pm 3,69	16,5 - 28,0
BE	- 5,82 \pm 2,94	- 2,0 - 11,6

Ao se analisar separadamente as gasometrias antes da indicação de ventilação mecânica, observou-se que a média de PaO₂ do grupo que permaneceu em CPAP (n=8) foi de 56,7 \pm 24,8 mmHg contra 64,9 \pm 23,1 mmHg do grupo que necessitou de respirador

(n=7). Quanto ao PaCO_2 foi de $44,5 \pm 11,6$ mmHg no grupo CPAP e $58,4 \pm 23,2$ mmHg dos que foram manejados no respirador.

Todos os RNs do grupo SDR necessitaram de suporte ventilatório sendo 8 em CPAP (53,3%) e 7 em respirador (46,7%). O tempo médio de permanência no CPAP foi de 4 dias e no respirador de 5. A média dos parâmetros máximos de respirador (Anexo IV), é concordante com outros trabalhos com pico de pressão inspiratória positiva (PPIF) de $32,3 \pm 10$ cm/H₂O, FiO₂ de $88,5 \pm 16,7\%$, frequência respiratória de $65,7 \pm 22,0$ mrpm e PEEP de $5,4 \pm 0,78$ cm/H₂O.

No CPAP a média de FiO₂ foi de $61,5 \pm 13,0\%$ e do PEEP $4,6 \pm 0,5$ cm/H₂O.

Além da gasometria, para a avaliação da hipoxemia e da ventilação pulmonar, foram avaliados o "shunt" intrapulmonar, gradiente alvéolo-capilar e relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Os valores estão expressos na Tabela 4. Para os cálculos destes valores foram utilizadas as mesmas amostras sanguíneas que para a dosagem dos níveis do sistema complemento.

TABELA 4 - VALORES DE "SHUNT" INTRAPULMONAR, GRADIENTE ALVÉOLO-CAPILAR E RELAÇÃO PaO_2/FiO_2

	MÉDIA \pm DESVIO PADRÃO	VALORES LIMITES OBSERVADOS	VALORES NORMAIS
"SHUNT" (%)	22,5 \pm 6,3	12,0 - 32,8	8
GRADIENTE ALVÉOLO-CAPILAR (mmHg)	336,4 \pm 120	150,7 - 551	10
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	84,6 \pm 36,5	44 - 174	> 300

Durante o internamento, 11 (73,3%) RNs apresentaram complicações. As mesmas foram comprovadas clínica e laboratorialmente (Hemograma, hemocultura, radiografia de tórax, ecocardiograma, eletrocardiograma e ecografia cerebral). Apnéia foi a complicação mais freqüente, ocorrendo em 6 RNs. Destes, 5 nasceram de parto por cesariana, todos tinham peso inferior a 2000g, a média de idade gestacional foi de $31,5 \pm 3$ semanas, a média do Apgar no primeiro minuto foi de $2,6 \pm 1,2$ e três RNs (50%), foram a óbito.

Barotrauma ocorreu em dois casos, sendo que aconteceu enquanto os RNs estavam em CPAP e, posteriormente, foram ventiliados em respirador; um evoluiu para displasia broncopulmonar (paciente 15) sendo que este caso foi o que apresentou maior "shunt" (31,1%) e maior gradiente alvéolo-capilar (509,9 mmHg).

A mortalidade foi de 20% (3/15). Os três tinham menos de 2000g, 2 foram manejados no CPAP e 1 no respirador, e apresentaram apnéia na evolução, sendo que em dois deles, ela ocorreu durante a fase aguda da doença (2 e 4 dias), sem oportunidade de ventilação mecânica. Suas respectivas idades gestacionais eram de 27 e 30 semanas e peso de 910 e 1160g. O outro RN apresentou apnéia e foi a óbito com 14 dias de vida.

4.3 - VALORES DOS NÍVEIS SÉRICOS DO SISTEMA COMPLEMENTO

4.3.1 - C3, C4 E CH50

Estes valores para cada RN do grupo controle acham-se expressos no Anexo V e individualizados para o grupo SDR no Anexo VI.

Os níveis de C3, C4 e CH50 estatisticamente foram iguais ao grupo SDR para um $p > 0,05$ (Tabela 5). Um RN do grupo normal e um RN do grupo SDR não apresentaram níveis detectáveis de CH50 (Anexos V e VI). Suas idades gestacionais eram 34 1/2 e 27 semanas respectivamente.

TABELA 5 - NÍVEIS SÉRICOS DE C3, C4 E CH50 PARA O GRUPO SDR E GRUPO CONTROLE

	GRUPO NORMAL (n=20)	GRUPO SDR (n=15)	p
C3 (mg/dl)	62,9 ± 8,9 (47 - 76)	68,4 ± 8,7 (52,6 - 82)	0,074
C4 (mg/dl)	16,2 ± 2,9 (12 - 24)	17,7 ± 3,3 (10 - 21,9)	0,180
CH50 (Unidades)	35,1 ± 9,0 (ind - 52)	41,7 ± 12,3 (ind - 62)	0,090

Valores expressos em média ± Desvio Padrão.

Em parênteses, os valores limites observados.

Ind = indeterminado. Alfa = 0,05

4.3.2 - RELAÇÃO C4d/C4 E NÍVEIS DE C3d

Na imunoeletroforese quantitativa "em foguete" não houve formação do arco de C4d, tanto no grupo controle como para o grupo SDR (Anexos V e VI). Com isso, a relação C4d/C4 é igual a um, demonstrando não haver ativação da via clássica nos dois grupos.

No grupo SDR os RN número 2 e 7 apresentaram formação do arco de C3d, com níveis detectáveis no plasma (Anexo VI); os níveis foram, respectivamente, 4,6 mg/l e 1,35 mg/l. Os dois RN eram do sexo feminino, idade gestacional de 36 e 37 semanas e foram manejados no CPAP. Evoluíram bem, não apresentaram complicações e receberam alta hospitalar.

5.0 - DISCUSSÃO

A Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto não é uma síndrome de etiologia clara e definida, mas a via final comum de uma variedade de lesões pulmonares e extrapulmonares, com amplo espectro de apresentação.

Caracteriza-se por uma disfunção pulmonar aguda, na maioria das vezes fatal, que pode ocorrer como consequência de várias doenças ^{99, 117, 124, 137}.

A apresentação clínica é característica, sendo que existe um intervalo de 12 a 72 horas entre a exposição ao fator primário e o primeiro sintoma de insuficiência respiratória ^{117, 137}.

A SARA pode resultar de uma lesão aguda pulmonar, ou por causa indireta ou extrapulmonar, como traumas, intoxicações por drogas, hemodiálise ou após cirurgia com circulação extracorpórea.

Pelo fato do suporte cardiorrespiratório não ter melhorado a evolução da doença, fazendo com que não houvesse diminuição da mortalidade, as atenções têm sido voltadas para a fisiopatologia, com o objetivo de interromper o processo de lesão pulmonar.

Inicialmente, acreditava-se que a patogênese da SARA era semelhante à SDR-RN, ou seja, uma deficiência quali e quantitativa de surfactante ⁴. Estudos do surfactante mostram que ele está oxidado, agregado e inativado nestas situações ^{124, 126, 140}.

Os mecanismos das alterações do surfactante no curso da SARA incluem, não apenas deficiência de seus componentes ativos, mas também alterações na sua composição. PETTY e cols¹²⁰, analisando as frações do surfactante através de purificação, observaram que o surfactante contém subfrações, a saber, $d=1,04$, $d=1,05$ e $d=1,07$. A densidade de cada agregado reflete a composição de lipídios e proteínas. As frações de alta densidade ($d=1,07$) contém maior quantidade de lipídios e as frações de baixa densidade ($d=1,04$) maior quantidade de proteínas, sendo que o componente ativo é a fração lipídica. Os autores observaram ainda que 95% das frações no adulto normal são do tipo $d=1,07$ e que, ao contrário, nos casos de SARA o tipo $d=1,04$ é o predominante.

PISON e cols¹²¹ analisaram os fosfolipídios do lavado broncoalveolar de 17 pacientes pós-trauma, com alto risco para desenvolver SARA, sendo que todos necessitaram de ventilação mecânica. Houve diminuição progressiva da quantidade (%) de fosfatidilcolina (lecitina) em todos os pacientes, e esta foi mais pronunciada em pacientes com alto risco para desenvolver SARA. A quantidade de fosfatidilglicerol foi bem menor em relação aos controles normais; ao contrário, esfingomielina, fosfatidilinositol e fosfatidiletanolamina estavam aumentadas em todos os pacientes pós-trauma. A porcentagem de fosfatidilglicerol estava diminuída e não discriminou a gravidade da doença. Este achado é diferente em relação à SDR do RN, que utiliza o fosfatidilglicerol como marcador da maturidade pulmonar.

A conclusão a que se chega, quanto ao papel do surfactante na fisiopatologia da SARA, que envolve muito mais

do que uma simples deficiência secundária de surfactante
120, 121, 124, 126.

Entre todos os autores que estudaram SARA, o consenso é que a alteração fisiopatológica central é o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar causando edema pulmonar não cardiogênico 47, 57, 77, 85, 87, 100, 117, 124, 137, 142, 145, 167.

Inicialmente, este escape de líquido rico em proteínas é acumulado no interstício e após, por gradiente osmótico, é transferido para o interior do alvéolo, provocando as alterações na mecânica pulmonar, diminuição da capacidade residual funcional, "shunt" intrapulmonar, aumento do espaço morto e invariavelmente, hipoxemia 85, 100, 124.

Vários dados implicam os neutrófilos como fator patogênico na lesão da microvasculatura pulmonar. CRADDOCK e cols ²¹ implicam neutrófilos como célula efetora da lesão vascular e alveolite na SARA.

Histologicamente, neutrófilos são encontrados em grande quantidade no pulmão de pacientes com SARA que foram a óbito, principalmente nos vasos do interstício e alvéolos pulmonares 20, 57, 101, 120, 121, 124, 167.

Em análise morfométrica dos constituintes intravasculares do pulmão, BACHOFEN e WEIBEL ⁷ encontraram 6,8% de neutrófilos em pacientes normais e 58,5% em pacientes com sepsis.

Embora todas as evidências favoreçam a idéia de que os neutrófilos exerçam um papel patogênico, esta só pode se tornar mais forte se for possível demonstrar uma correlação entre a magnitude do influxo de neutrófilos e as características

clínicas e laboratoriais de SARA com as consequências de hipoxemia refratária e edema pulmonar de permeabilidade.

WEILAND e cols ¹⁴⁹ analisaram o lavado broncoalveolar de 11 pacientes com SARA. Demonstraram que a magnitude do influxo de neutrófilos se correlacionava com as anormalidades clínicas da síndrome e que produtos de neutrófilos estão presentes no trato respiratório destes pacientes. Dos pacientes com SARA, os neutrófilos constituem $67,6 \pm 9,8\%$ das células encontradas nos pulmões, enquanto nos controles, o valor era de $4,0 \pm 2,4\%$.

O mecanismo pelo qual a agregação de neutrófilos na microvasculatura pulmonar promove o aumento da permeabilidade alvéolo-capilar é através de sua ativação com posterior liberação de produtos tóxicos, entre eles, elastases, proteases, radicais livres de oxigênio, metabólitos do ácido araquidônico e fator de ativação plaquetária ^{113, 124, 137}. Além disso há efeito direto das proteases no endotélio vascular, que tem a propriedade de destruir a fibronectina, que é a maior opsonina sérica com função fagocítica do sistema reticuloendotelial. Com diminuição dos níveis de fibronectina, os produtos da coagulação intravascular têm a duração de seus efeitos deletérios aumentada na vasculatura pulmonar, pois circulam por mais tempo ^{100, 126}.

As proteases liberadas pelos neutrófilos ativam o fator D, sistema de coagulação e possuem também a capacidade de atrair mais neutrófilos.

O fator de ativação plaquetária (PAF) favorece a agregação de plaquetas e neutrófilos. Não é essencial para o desenvolvimento da SARA, mas pode agravá-la pela liberação da se-

rotonina das plaquetas, que aumenta a permeabilidade vascular pulmonar.

A fibrina está implicada na patogênese da SARA, pois estimula a quimiotaxia dos neutrófilos. Uma prova de sua participação nos pacientes com SARA é o aumento do antígeno D, que é um de seus produtos de degradação ^{57, 100, 124, 126}.

Entre os radicais livres de oxigênio, destacam-se os ânions superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxila. Além de aumentarem a permeabilidade alvéolo-capilar, promovem vasoespasmos pulmonar, inativam antiproteases como a superóxido dismutase e alfa-1-antitripsina ^{57, 124, 126, 128, 167}.

Evidências clínicas e experimentais sugerem a participação do sistema complemento na agregação e estase de neutrófilos na microvasculatura pulmonar ^{32, 56, 57, 80, 87, 90, 117, 126, 128, 167, 169, 170}.

O fato que sugere existir uma correlação entre SARA e a ativação do sistema complemento é que um insulto distante do pulmão provoca insuficiência respiratória aguda.

Estudos demonstram haver neutropenia súbita e transitória em pacientes submetidos à hemodiálise ^{21, 22}. Durante esta fase de neutropenia, os neutrófilos estavam agregados na vasculatura pulmonar. A ativação do complemento pode reproduzir este fenômeno, através da fração C5a ²³ e seus metabólitos.

HAMMERSCHMIDT ⁵⁷ propôs que a fração C5a seria a responsável pela estase de neutrófilos. Analisou 61 pacientes com fatores de risco para desenvolver SARA; 31 apresentaram níveis detectáveis de C5a circulantes, os quais normalmente estão ausentes no plasma. Em um estudo houve correlação entre os níveis

de C5a e os parâmetros clínicos (hipoxemia, "shunt" intrapulmonar e gradiente alvéolo-capilar).

A SARA é uma doença na qual o sistema complemento tem papel provavelmente fundamental. Pacientes com diagnóstico de sepsis, trauma, pós-cirurgia cardíaca têm predisposição à SARA, cursam com níveis elevados de produtos de clivagem do sistema complemento como C3a e C5a e diminuição dos níveis de C3 e títulos de CH50.

Embora estudos prévios tenham detectado componentes da ativação do sistema complemento no plasma de pacientes com SARA, a detecção destes componentes não permite diferenciar os que vão e os que não vão desenvolver SARA.

LANGLOIS e cols ⁹⁰ propuseram que entre os pacientes de risco, o aumento da concentração do complexo terminal do complemento (TCC) identifica aqueles que irão desenvolver a doença, pois este é um complexo estável, formado após a ativação da via clássica e alternativa, enquanto o C3a e C5a são produtos instáveis, rapidamente removidos pelas células fagocitárias.

O C3a e C5a são anafilatoxinas, cujas principais funções são liberação de histamina pelos mastócitos, contração da musculatura lisa e aumento da permeabilidade vascular.

O C5a liga-se aos receptores dos neutrófilos, ativando-os, estimula a quimiotaxia, a liberação de enzimas lisossômicas, geração de radicais livres de oxigênio e aumento da aderência leucocitária ^{90,97,100}.

C3a e C5a provavelmente não têm efeito direto na microvasculatura pulmonar, pois entrando no espaço vascular, são

rapidamente convertidos para a forma desarg, destituídas de atividade anafilactóide.

WEBSTER e cols ¹⁰⁰ demonstraram através de infusão de C5a com plasma ativado com zimosam, que isto era suficiente para determinar a lesão. Embora tenham observado sequestração de neutrófilos e agregação, concluíram que outros estímulos, além da ativação, eram necessários para provocar lesão pulmonar.

LARSEN e cols ⁹², em um estudo em coelhos, também demonstraram que ativação do sistema complemento faz parte da lesão aguda pulmonar, trazendo os neutrófilos para o órgão alvo (pulmão).

Mas outro estímulo é necessário para provocar as alterações fisiopatológicas encontradas na SARA. Propõe que este segundo estímulo seja a hipóxia, pois em crises de hipóxia ocorre a produção de prostaglandina E₂, que entre suas funções, aumenta a permeabilidade vascular.

Embora os neutrófilos sejam os principais mediadores da SARA, esta pode ocorrer em pacientes neutropênicos ^{112, 124, 126}.

OGNIBENE e cols ¹¹² analisaram 11 pacientes neutropênicos que preenchiam os critérios de SARA. Os achados histopatológicos eram de congestão, edema intersticial e alveolar e fibrose intersticial. Nenhum apresentou sequestro de neutrófilos no leito pulmonar ou no interstício. A causa da lesão pulmonar em pacientes neutropênicos não é conhecida. Lesão endotelial por ativação do sistema complemento e outros mediadores podem estar envolvidas.

SEEGER e cols ¹³⁰ propõe que há produção de tromboxane, leucotrieno B₄ e prostaglandina E₂ e que esses produtos sejam responsáveis pela fisiopatologia da lesão pulmonar na SARA. Este processo independe dos neutrófilos e sim de que o complexo terminal do complemento, que é o responsável pelo aparecimento destes produtos, esteja intacto.

Na população pediátrica, desde o trabalho de LYRENE e TROUG ⁷⁴, o reconhecimento da SARA tem se tornado cada vez mais frequente. O número exato dos casos não é conhecido, mas se estima que a SARA seja responsável por 1% das admissões em unidades de terapia intensiva pediátrica com mortalidade de 30 a 100% ^{63, 71, 77, 122}.

A fisiopatologia é a mesma do adulto, com lesão difusa da membrana alvéolo-capilar, provocando hipoxemia, diminuição da complacência pulmonar, atelectasias, edema pulmonar e "shunt" intrapulmonar da direita para a esquerda ^{63, 77, 106, 107, 122, 133}.

Existe uma correlação positiva entre "shunt" intrapulmonar e gradiente alvéolo-capilar com mortalidade ⁷⁷.

O curso clínico apresenta quatro estágios: a) lesão aguda pulmonar ou não pulmonar, b) período de latência que varia de 12 a 72 horas, c) insuficiência respiratória aguda, que é a fase onde é feito o diagnóstico, sendo que na radiografia de tórax o quadro de edema pulmonar é uma característica, d) último período, onde dependendo da gravidade das alterações pulmonares, ocorrerá o óbito ou recuperação gradativa da função pulmonar.

A descrição de casos de SARA em RN é muito controvertida, embora muitos neonatologistas acreditem que a SARA exista em RN como uma entidade distinta e que necessita de estratégias diferentes de ventilação mecânica. A dificuldade de se fazer o diagnóstico de SARA no grupo neonatal se baseia em dois fatos: a) é difícil provar que o pulmão estava normal antes do início dos sintomas respiratórios, b) Dificuldade de excluir outras causas de doenças cardiopulmonares, com padrão radiológico e clínico semelhantes, incluindo neste grupo a Síndrome de Desconforto Respiratório do RN.

Recentemente FAIX e cols ³⁰ selecionaram 11 RNs que preenchiam os critérios de SARA. Como critérios de exclusão utilizaram: RNs < 37 semanas, RNs de mãe diabética, RNs isoimunizados, aspiração meconial, hemorragia pulmonar, sepsis, broncopneumonia e "shunts" intracardíacos afastados pela ecocardiografia. Todos os RNs apresentavam achados idênticos à SARA, com hipoxemia, diminuição da complacência pulmonar, necessitando de ventilação mecânica com níveis elevados de pressão inspiratória e PEEP, além de achados radiológicos semelhantes à SARA. A única diferença deste grupo foi a ausência de mortalidade, contrário às mortalidades superiores a 60%, tanto no grupo pediátrico como nos adultos com SARA ³⁰.

ZACH e cols ¹⁶⁴ relataram a presença de leucopenia em 14 dos 16 RNs submetidos à membrana de oxigenação extracorpórea - ECMO. Eles atribuem a leucopenia à aderência de leucócitos no circuito e, principalmente, à ativação do sistema complemento, com geração de C5a e que estes neutrófilos estariam agregados e

ativados na vasculatura pulmonar. DARLING e cols ⁶⁴ relataram casos de edema pulmonar pós-ECMO, na ativação do complemento.

A Síndrome de Desconforto Respiratório do RN (SDR-RN), segundo HALLMAN ⁶⁷ é uma doença progressiva, atelectásica e hipóxica, onde a deficiência de surfactante é a causa primária, porém não é o fator patogênico exclusivo. A expressão ocasional em RN à termo, onde a relação lecitina/esfingomielina é maior que dois; aumento da incidência no segundo gemelar e uma predisposição familiar, corroboram esta hipótese ^{37, 41, 50}.

Do ponto de vista fisiopatológico, a atelectasia é uma característica da doença, provocando hipoventilação, "shunt" intrapulmonar, hipoxemia e retenção de dióxido de carbono ^{37, 76, 100}.

A influência do líquido pulmonar na gravidade da SDR ainda não é completamente entendida.

A SDR-RN é complicada por edema pulmonar com pressão normal de átrio esquerdo, demonstrando que este edema é por aumento de permeabilidade alvéolo-capilar ⁶⁷. O dado mais concreto, que fala a favor desta hipótese, é o fato da fibrina ser o componente mais importante das membranas hialinas, comprovando que elas são formadas por transudação de proteínas plasmáticas devido à lesão tissular ^{37, 41, 67, 76, 85, 101, 105, 109}.

No momento do nascimento, a produção de líquidos pelo pulmão deve parar, e o líquido existente deve ser absorvido, para dar espaço ao ar. No pulmão existem duas barreiras que regulam o movimento de líquidos: endotélio capilar e epitélio

alveolar. A passagem de líquidos vai depender do tamanho das moléculas e dos poros ¹⁰⁴.

EGAN, citado por STRANG (1978, p.54), demonstrou aumento da permeabilidade do epitélio alveolar nas primeiras horas de vida, sendo que o raio do poro aumenta de cinco a seis vezes o seu tamanho normal. Quando a absorção de líquidos é completa, o raio diminui para um valor um pouco maior que o poro fetal. Neste estágio, o aumento não é suficiente para permitir a penetração de proteínas plasmáticas. A remoção deste líquido pelos linfáticos é um importante mecanismo de defesa contra o edema pulmonar.

LAUWEYRS e cols ¹⁰⁵ para demonstrar a importância dos linfáticos, estudaram seu diâmetro em RNs que foram a óbito por SDR e RN sem lesão pulmonar (controle). Do grupo SDR o diâmetro foi de $48,8 \pm 22,7$ U contra $32,6 \pm 27,2$ U do grupo controle. Além do aumento de diâmetro, os linfáticos estavam congestos, ectásicos e seu lúmen preenchido por material eosinofílico.

A poliúria, que RNs com SDR apresentam antes da melhora da função pulmonar, é outra evidência do edema pulmonar. Este fato foi comprovado com estudos que demonstraram que a poliúria precede a melhora da função pulmonar com diminuição do "shunt" intrapulmonar, gradiente alvéolo-capilar, aumento do PaO_2 e diminuição dos parâmetros do respirador, em 24 a 36 horas ^{106,107,108}.

Em 1981, LANGMAN e cols ¹⁰⁹ observaram que RNs com SDR iniciavam diurese com aproximadamente 48 horas antes da melhora da função pulmonar e sugeriram que esta melhora deve-se à remoção do edema intersticial.

HEAF e cols ⁶¹ demonstraram que com 17 horas após o início da diurese havia aumento de 36% na capacidade residual funcional e 60% na complacência pulmonar. Ao mesmo tempo, existia diminuição no gradiente alvéolo-capilar, sugerindo que a poliúria marca o início da melhora da SDR.

A existência do edema é comprovada, porém se é devido ao aumento da permeabilidade alvéolo-capilar, aumento da pressão hidrostática ou ambos, ainda não está bem definido
166,61,000,101,100.

Muitos autores propõem que o edema pulmonar com alta concentração de proteínas seja secundário à deficiência de surfactante, sugerindo assim uma segunda função para o surfactante, ou seja, de prevenir a transudação de líquidos para o interior do alvéolo 2.61.67,141.

O mecanismo pelo qual a diminuição do surfactante favorece a formação de edema pulmonar ainda é desconhecido.

PATTLE, citado por IKEGAMI (1983, p.443) foi o primeiro a sugerir que a diminuição da tensão superficial do alvéolo pode ser necessária para prevenir a transudação e edema pulmonar. CLEMENTS, citado por IKEGAMI (1983, p.443) propõe que a diminuição de surfactante com posterior aumento da tensão superficial torna a pressão da perimicrovasculatura pulmonar mais negativa, aumentando a pressão hidrostática da microvasculatura e proporcionando edema.

Várias evidências atribuem o edema pulmonar a um aumento da permeabilidade: pressão normal de átrio esquerdo, edema rico em proteínas, o fato da fibrina ser a maior constituinte das membranas hialinas e os baixos níveis de

albumina em RN com SDR 57, 60, 61, 64, 67, 76, 78, 101, 105, 109.

Como foi visto, várias são as semelhanças clínicas, laboratoriais, fisiopatológicas e patológicas entre SARA e SDR-RN. A denominação de SARA deve-se a estas semelhanças.

Entre os fatores de risco da SDR-RN, a prematuridade com asfixia perinatal faz com que os RNs apresentem principalmente hipotensão, hipoxemia e acidose, condições estas que são muito frequentes entre os pacientes com SARA. A consequência é vasoconstrição pulmonar, com "shunt" intrapulmonar da direita para a esquerda, piora da acidose que perpetua este círculo vicioso. As apresentações clínicas são semelhantes com taquipnéia, esforço respiratório, hipoxemia. Os achados anatomopatológicos são praticamente iguais. As alterações na mecânica respiratória também são semelhantes: há diminuição da complacência pulmonar, da capacidade residual funcional, aumento do espaço morto, hipoxemia e "shunt" intrapulmonar. Ambas apresentam alterações tanto quanti quanto qualitativamente no surfactante. Na SARA, a oxidação, agregação e inativação do surfactante é secundária ao edema pulmonar. Na SDR-RN ocorre uma deficiência primária devido à prematuridade e também, deficiência secundária por inibição da via de metilação da fosfatidilcolina pela acidose, hipóxia ou hipotermia, além de inativação decorrente da transudação de líquido rico em proteínas plasmáticas.

Ambas cursam com níveis baixos de albumina e superóxido dismutase, enzima protetora contra radicais livres de oxigênio 6,60,64.

A terapêutica das duas doenças incluem PEEP elevado e uso de surfactante artificial, inclusive humano 17, 27, 70, 100, 104. A permeabilidade alvéolo-capilar está aumentada e o edema pulmonar está presente nas duas patologias.

Ambas apresentam influências dos metabólitos do ácido araquidônico, leucotrienos, prostaglandinas e tromboxane, na fisiopatologia do edema e hipertensão pulmonar 72, 87, 106, 126, 131.

Quanto ao influxo de neutrófilos na vasculatura pulmonar, que é um achado freqüente na SARA, também pode ocorrer na SDR-RN, evidenciada por estudos do lavado broncoalveolar, mostrando influxo máximo entre 48 a 96 horas de evolução. Retorna ao normal em aproximadamente 7 dias ou permanece elevado nos casos que evoluem para displasia broncopulmonar 110, 111.

O presente estudo foi idealizado com o objetivo de avaliar a participação do sistema complemento na fisiopatologia ou como fator prognóstico nos casos de SDR-RN.

Desta forma, a verificação da ativação do sistema complemento foi feita pela dosagem de C3, C4, CH50 e seus produtos de clivagem, C4d e C3d, que são gerados pela ativação da via clássica e alternativa, respectivamente.

Não houve evidência de ativação do sistema complemento em RNs com SDR.

As medidas dos componentes e produtos de degradação do sistema complemento, têm sido largamente utilizadas para investigação de várias doenças, especialmente aquelas mediadas por imunocomplexos.

O fragmento C4d é um produto de clivagem, que está presente em pequenas quantidades no plasma de pessoas normais e esta quantidade não é detectável pela imunoeletroforese. A relação C4d/C4 foi igual a um demonstrando não haver ativação pela via clássica.

O C3 tem papel central tanto na via clássica como na via alternativa e tem sido usado como guia para avaliação do consumo do sistema complemento. O consumo de C3 pode ocorrer sem diminuição de seu nível sérico, se houver aumento concomitante da taxa de síntese ^{10,32}. O fragmento C3d é de baixo peso molecular, gerado em quantidades equimolares da clivagem de C3b e sua medida tem como vantagem o fato de C3d ter meia vida maior que C3c.

O uso da separação com polietilenoglicol descarta a possibilidade da ativação "in vitro" do C3 nativo, C3b e C3c. Um dos métodos mais sensíveis para detecção de C3d parece ser a imunoeletroforese quantitativa "em foguete" ¹⁰.

Na SARA, os fragmentos do complemento que estão envolvidos são as anafilotoxinas C3a e C5a. Optou-se pela dosagem de C3d devido às várias causas de erro na determinação daquelas frações e por apresentarem meia-vida de minutos, enquanto o C3d apresenta meia-vida de aproximadamente 4 horas ⁴².

DUCHATEAU e cols ³², dosaram C3, C3d, C3d/C3, CH50 e C5a nos pacientes com risco de desenvolver SARA. Demonstraram haver diminuição de CH50 e C3 e aumento dos fragmentos C3d e C5a. A dosagem do fragmento C3d é duas vezes mais sensível que o de C3 e que a relação C3d/C3 tinha 84% de sensibilidade. Concluíram

que o C3d presente no plasma de pacientes com risco para desenvolver a SARA é um fator de pior prognóstico.

Em nosso trabalho, nenhum RN do grupo controle e dois (13,3%) do grupo SDR apresentaram níveis de C3d detectáveis; os níveis foram de 4,6 mg/l e 1,35 mg/l. Os respectivos níveis de C3 foram 70,5 mg/dl para ambos. Os níveis de C4 e de CH50 foram de 18 e 21 mg/dl e 50 e 36 unidades, respectivamente.

Os dois foram manejados em CPAP e evoluíram sem complicações com hemograma normal e hemoculturas negativas.

DREW e ARROYAVE ²² detectaram C3d em seis de onze RNs infectados e em 1, dos onze RNs não-infectados, do grupo controle (falso positivo de 9%).

GUILLOIS e cols ²³ testaram o C3d como meio diagnóstico de infecção neonatal. Obtiveram sensibilidade de 73,7% e especificidade de 83,6%. Também detectaram C3d em 16,3% dos RNs não infectados. O fragmento C3d, em adultos normais, geralmente é detectável por imunoeletroforese quantitativa "em foguete". Em RN a diminuição do nível de C3 talvez seja a responsável pela não detecção de níveis de C3d, pelo método empregado.

Justificamos a detecção de C3d em 2 RNs com SDR como variação individual, não significando doença ou ativação do sistema complemento.

A média dos valores de pH ($7,24 \pm 0,1$), PaO_2 ($61 \pm 24,3$ mmHg) e $PaCO_2$ ($51 \pm 18,6$ mmHg) ainda estavam em limites aceitáveis. As gasometrias foram analisadas nas primeiras 24 horas de vida, na ocasião da coleta do material para a dosagem do complemento, não refletindo a gravidade da doença. Todos os RNs estavam sob fração inspirada de oxigênio e muitos apresentaram

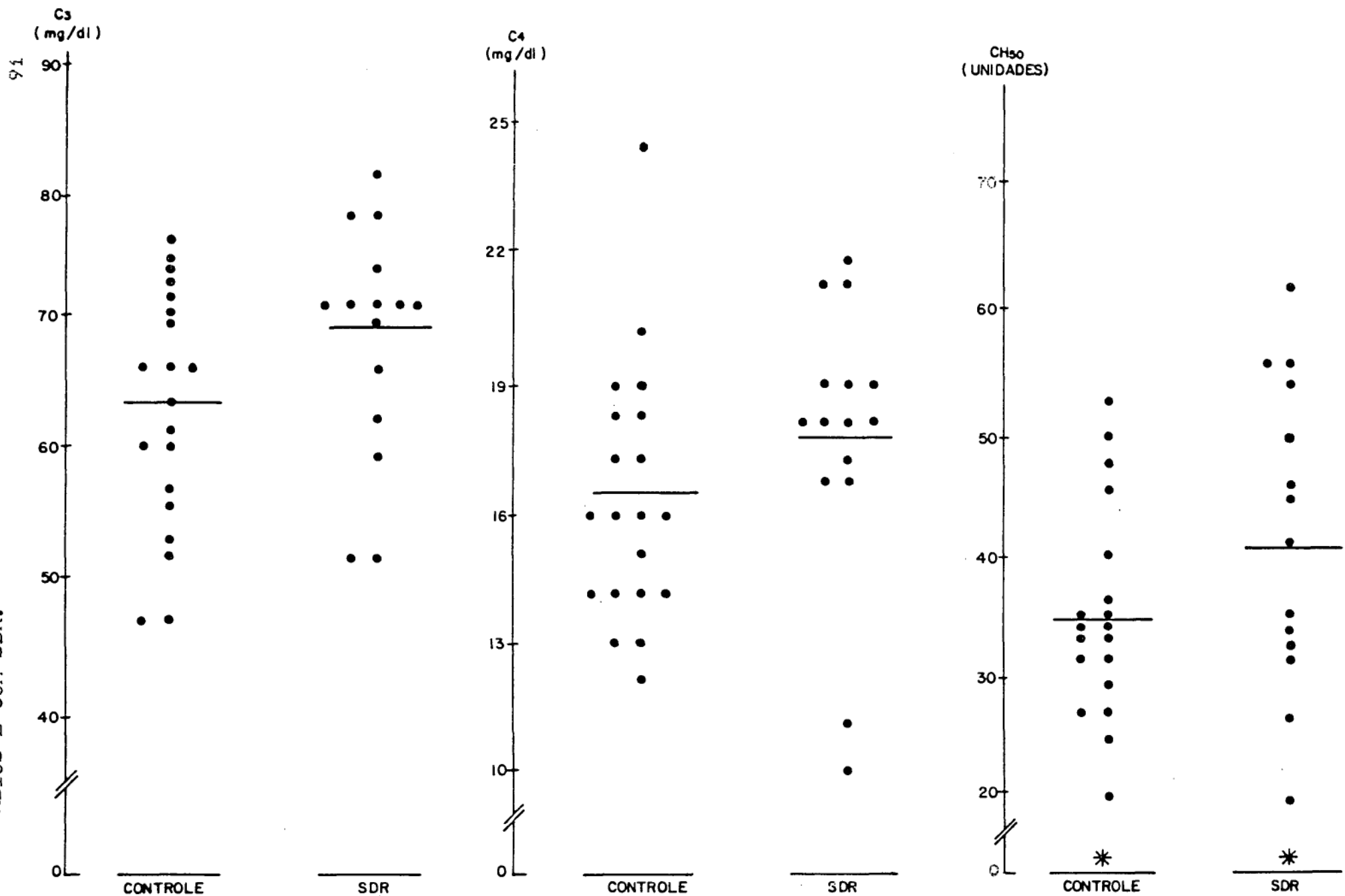
piora da função pulmonar na evolução, sendo que cinco RNs que estavam em CPAP foram submetidos à ventilação mecânica.

Apesar das medidas de PaO_2 ainda estarem em limites normais, a média do "shunt" intrapulmonar foi de $22,4 \pm 6,3$, do gradiente alvéolo-capilar de 336 ± 120 mmHg e da relação PaO_2/FiO_2 , maneira mais prática de estimar o "shunt", de $84,5 \pm 36,4$. Estes valores demonstram já haver alteração na função pulmonar, mesmo sem diminuição significativa da PaO_2 , independente da FiO_2 . Para o cálculo destas variáveis foram usados os mesmos valores de gasometria arterial usadas na amostra de sangue para a dosagem do complemento.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias dos valores de C3, C4 e CH50 nos dois grupos (GRÁFICO 2).

Os RNs incluídos no estudo foram cuidadosamente pareados com respeito ao peso e idade gestacional. A única diferença entre os grupos foi que o material do grupo controle foi colhido do cordão umbilical na ocasião do nascimento e do grupo SDR, do próprio RN. Esta não justificaria a diferença nos resultados, pois não existe passagem transplacentária dos componentes do sistema complemento 70.110.

GRÁFICO 2. VALORES SÉRICOS DE C3, C4 E CH50 DE RNs PREMATUROS SÁDIOS E COM SDR.



CONTROLE: RN PREMATUROS SÁDIOS (n = 20)

SDR: RN COM SDR (n = 15)

*: INDETERMINADO

Que os níveis do sistema complemento não diminuem nos primeiros dias de vida, que as diferenças alotípicas entre C3 da mãe e do RN, que há falta de correlação entre as proteínas maternas e fetais e a comprovação que as células do embrião humano são capazes de sintetizar C3, são argumentos contra a passagem transplacentária de componentes do sistema complemento 70, 75, 110, 137.

Dois RNs apresentaram níveis não detectáveis de CH50, um em cada grupo. Isto não significa ausência de atividade hemolítica no soro e sim um nível muito baixo, cuja metodologia utilizada para sua determinação não foi sensível para detectá-la.

Os respectivos níveis de C3 e C4 dos RNs do grupo controle foram 61 mg/dl e 16 mg/dl e do grupo SDR, 59,5 mg/dl e 21 mg/dl.

Quando comparamos os níveis de C3, C4 e CH50 com outros trabalhos 1, 20, 33, 70, 75, 100, 127, 137, 152, observa-se que níveis de complemento de RNs prematuros adequados para a idade gestacional são menores que quando comparados com níveis de adultos normais.

O fato de RNs prematuros serem mais propensos à sepsis, principalmente por germes gram negativos é um dado objetivo de um defeito em seus mecanismos de defesa 33, 51, 75, 77, 102, 163, 172.

Que RNs prematuros apresentam deficiências no sistema complemento é consenso na literatura, porém, quando certos componentes são analisados separadamente, existem algumas controvérsias.

Os níveis de complemento no RN são menores que em adultos normais e os prematuros apresentam níveis menores que os RN à termo ^{41,70,107,108,163}.

SAWYER ¹³⁷ relata que RN com peso superior a 2500g tem seu sistema complemento igual ao do adulto e somente aqueles com peso inferior a 1500g tem deficiências em seu sistema complemento, exceto C2 e C4.

Vários autores ^{41,70,108,163} afirmam que os níveis do sistema complemento aumentam com a idade gestacional. Somente NORMAN ¹⁰⁷ relata que o CH50 não varia com a idade, C3 e C4 aumentam e C5 diminui com a idade. Uma das explicações para seus achados, que são discordantes com a literatura, é que em sua casuística haviam RNs com doença hemolítica.

FERRIANI, BARBOSA e CARVALHO ⁴⁰ analisaram o título lítico, que é um bom método para avaliar a integridade funcional da cascata do sistema complemento, do sangue de cordão umbilical de 20 RNs. Os valores de $t_{1/2}$ (tempo necessário para a lise de 50% das hemácias), tanto para a via clássica como para a via alternativa, foram significativamente maiores que em adultos, indicando menor atividade de ambas as vias, e que com a idade haveria equiparação com os títulos de adultos.

Portanto, os RNs apresentam deficiência no seu sistema complemento, mais acentuada na via alternativa, e que os níveis variam de 60 a 90% do adulto normal. Esta deficiência é mais pronunciada em RNs prematuros e ocorre aumento gradativo com a idade gestacional e pós-natal, e por volta do sexto mês de vida, os níveis se equivalem aos de adultos.

O envolvimento da ativação do sistema complemento nos casos de SARA em lactentes e crianças maiores é provavelmente estabelecido^{69, 100, 101}, entretanto neste trabalho não houve evidências da participação de componentes do sistema complemento, através da ativação de C3 e na fisiopatologia do edema pulmonar em RNs prematuros com SDR. A possibilidade do envolvimento do sistema complemento não pode ser completamente descartada, somente com a dosagem dos fragmentos de C3 e C4, pois pode ocorrer ativação diretamente em C5⁹⁹ com posterior liberação de C5a.

6.0 - CONCLUSÕES

As conclusões deste trabalho foram:

1. Através da metodologia aplicada não foi evidenciado a ativação do sistema complemento na fisiopatologia na Síndrome de Desconforto Respiratório do Recém-nascido.
2. Não houve diferença significativa entre os níveis séricos dos componentes do sistema complemento entre recém-nascidos prematuros adequados para a idade gestacional sadios e recém-nascidos prematuros adequados para a idade gestacional com Síndrome de Desconforto Respiratório.

7.0 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADANKIM, D.; ANN. STITZEL, B.A.; URMSON, J.; FARNETT, M.L.; POST, E.; SPITZER, R. Activity of the alternative pathway of complement in the newborn infant. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.93, p.604-608, 1978.
2. ALBERT, R.K.; LAKSHMINARAYAN, S.; HILDEBRANDT, J.J.; KIRK, W.; BUTLER, J. Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dog's lungs. *J. Clin. Invest.*, New York, V.63, p.1015-1018, 1979.
3. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Nomenclature for duration of gestational birth weight and intra uterine growth. *Pediatrics*, Evanston IL, V.39, p.935-939, 1967.
4. ASHBAUGH, D.G.; BIGELOW, D.B.; PETTY, T.L.; LEVINE, B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, London, V.1, p.319-323, 1967.
5. ASHBAUGH, D.G.; PETTY, T.L.; BIGELOW, D.B.; HARRIS, T.M. Continuous positive pressure breathing (Cpnb) in adult respiratory distress syndrome. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, St. Louis, V.57, p.31-41, 1969.
6. AUTOR, A.P.; FRANK, L.; ROBERTS, R.J. Developments characteristics of pulmonary superoxide dismutase: Relationship to Idiopathic Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.10, p.154-158, 1976.
7. AVERY, M.E.; MEAD, J. Surface properties in relation to atelectasis and Hyaline Membrane Disease. *Am. J. Dis. Child.*, Chicago, V.97, p.517-523, 1959.

8. BALLA, A.A.A.K. **Ativação do Fator B da via alternativa do complemento**, São Paulo, 1983. Dissertação (Doutorado em Imunologia) - Escola Paulista de Medicina.
9. BACHOFEN, M.; WEIBEL, E.R. Structural alterations of lung parenchyma in the Adult Respiratory Distress Syndrome. *Clin. Chest Med.*, V.3, p.35-56, 1982.
10. BATTAGLIA, F.C.; LUBCHENCO, L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestacional age. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.71, p.159-163, 1967.
11. BEPPU, O. Fisiologia do Sistema Respiratório - gasometria arterial. In: HIRSCHHEIMER, M.R.; MATSUMOTO, T.; CARVALHO, W.B. **Terapia Intensiva Pediátrica**. São Paulo: Atheneu, 1989, p.161-170.
12. BERGGREN, P.; LACHMANN, B.; CURSTEDT, T.; GROSSMANN, G.; ROBERSTON, B. Gas exchange and lung morphology after surfactant replacement in experimental adult respiratory distress syndrome induced by repeated lung lavage. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, Copenhagen, V.30, p.321-328, 1986.
13. BIER, O.G.; MOTA, J.; DIAS DA SILVA, W.; VAZ, N.M. Complemento. In: _____. **Imunologia Básica e Aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1973, p.131-153.
14. BLOCH, K.J.; SALVAGGIO, J.E. Use and interpretation of diagnosis immunologic laboratory tests. *JAMA*, Chicago, V.248, p.2734-2758, 1982.
15. BOURKE, B.E.; MOSS, J.K.; MAINI, R.N. Measurement of the complement C3 breakdown product C3d by rocket immunoelectrophoresis. *J. Immunol. Methods*, Amsterdam, V.48, p.97-108, 1982.

16. BRESSACK, M.A.; BLAND, R.D. Alveolar Hypoxia increases lung fluid filtration on unanesthetized newborn lambs. *Circ. Res.*, Dallas Tx, V.46, p.111-116, 1980.
17. BROWN, B.J.; GABERT, H.A.; STENCHEVER, M.A. Respiratory distress syndrome, surfactant biochemistry and acceleration of fetal lung maturity: a review. *Obstet. Gynecol. Survey.*, New York, V.30, p.71-90, 1975.
18. COOPER, N.R. O Sistema Complemento. In: FUDENBERG, H.H.; STITES, D.P.; CALDWELL, J.L.; WELLS, J.V., 2 ed. *Imunologia Básica Clínica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980, p.63-74.
19. COUSER, R.J.; FERRARA, T.B.; EBERT, J.; HOEKSTRA, R.E.; FANGMAN, J.J. Effects of exogenous surfactante therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.116, p.119-124, 1990.
20. COVELLI, H.D.; NESSAN, V.J.; TUTTLE, W.K. Oxygen derived variables in acute respiratory failure. *Crit. Care Med.*, Baltimore, V.11, p.646-649, 1983.
21. CRADDOCK, P.R.; FEHR, J.; BRIGHAM, K.L.; KRUNENBERG, R.S.; JACOB, H.S. Complement and leukocyte mediated pulmonary dysfunction in hemodialyses. *N. Engl. J. Med.*, Boston, V.296, p.769-774, 1977.
22. CRADDOCK, P.R.; FEHR, J.; DALMASSO, A.P.; BRIGHAM, K.L.; JACOB, H.S. Hemodialyses leukopenia: pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membrane. *J. Clin. Invest.*, New York, V.59, p.879-886, 1977.

23. CRADDOCK, P.R.; HAMMERSCHMIDT, D.E.; WHITE, J.G.; DAL-
MASSO, A.P.; JACOB, H.S. Complement (C5a) induced gra-
nulocyte aggregation in vitro a possible mechanism of
complement-mediated leukostasis and leukopenia. *J.*
Clin. Invest., New York, V.60, p.260-264, 1977.
24. DARLING, E.M.; HARRIS, W.E.; COOPER, E.S.; HATCHELL, J.M.,
MACPHEL, A.A. Complement activation during long-term
extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *J. Ex-*
tra-corporal Tech., V.20, p.20-23, 1988.
25. DAVIS, C.A.; VALLOTA, E.M. FORRISTAL, J. Serum complement
levels in infancy age related changes. *Pediatr. Res.*,
Baltimore, V.13, p.1043-1046, 1979.
26. DIAS DA SILVA, W.; KIPNI, T.L. Sistema complemento: um
engenhoso mecanismo bioquímico, um co-participante na
defesa natural e um mediador de interações celulares.
Rev. Ass. Med. Bras., São Paulo, V.30, p.67-70, 1984.
27. DIENER, K.A. Pulmón de Choque en el niño (Síndrome de
insuficiencia respiratoria aguda). *Bol. Med. Hosp. Inf.*
Méx., México, V.42, p.682-686, 1985.
28. DOBBS, L.G.; MASSON, R.J.; WILLIAMS, M.C.; BENSON, B.J.;
SUEISHI, K. Secretion of surfactant by primary cultures
of alveolar type II cells isolated from rats. *Biochem.*
Biophys., New York, V.713, p.118-127, 1982.
29. DREW, J.H.; ARROYAVE, C.M. Complement activation: use in
the diagnosis of infection in newborn infants. *Acta Pe-*
diatr. Scand., Copenhagen, V.70, p.255-256, 1981.

30. DRISCOLL, S.G.; SMITH, C.A. Neonatal pulmonary disorders. *Pediatr. Clin. North Amer.*, Philadelphia, V.9, p.325-, 1962.
31. DUBOWITZ, L.M.S.; DUBOWITZ, V.; GOLDBERG, C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infants. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.77, p.1-10, 1970.
32. DUCHATEAU, J.; HASS, M.; SCHREYEN, H.; RADOUX, L.; SPRANGERS, J.; NOEL, F.X.; BRAUN, M.; LAMY, M. Complement activation in patients at risk of developing the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.130, p.1058-1064, 1984.
33. EDWARDS, M.S.; BUFFONE, G.J.; FUSELIER, P.A.; WEEKS, J.L.; BAKER, C.J. Deficient classical complement pathway activity in newborn sera. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.17, p.685-688, 1983.
34. EFFMANN, E.L.; MERTEN, D.F.; KIRKS, D.R.; PRATT, P.C.; SPOCK, A. Adult respiratory distress syndrome in children. *Radiology*, Evanston Pa., V.157, p.69-74, 1985.
35. EICHENFIELD, L.F.; JOHNSTON, R.D. Secondary disorders of the complement system. *Am. J. Dis. Child.*, Chicago, V.143, p.595-602, 1989.
36. ENGLE, W.D.; ARANT JR., B.S.; WIRIYATHIAN, S.; ROSENFELD, C.R. Diuresis and respiratory distress syndrome: Physiologic mechanisms therapeutic implications. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.102, p.912-917, 1983.
37. ENHORNING, G. Surfactant replacement in adult respiratory syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.140, p.281-283, 1989.

38. FAIX, R.G.; VISCARDI, R.M.; DIPIETRO, M.A.; NICKS, J.J.
Adult respiratory distress syndrome in full-term newborns. *Pediatrics*, Evanston Il, V.83, p.971-976, 1989.
39. FARREL, P.M.; AVERY, M.E. Hyaline Membrane Disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.111, p.657-687, 1975.
40. FERRIANI, V.P.L.; BARBOSA, J.E.; CARVALHO, I.F. Serum haemolytic classical and alternative pathways of complement in infancy age-related changes. *Acta Paediatr. Scand.*, Stockholm, V.79, p.1-6, 1990.
41. FIREMAN, P.; ZUCHOWSKI, D.A.; TAYLOR, P.M. Development of human complement system. *J. Immunol.*, Baltimore, V.103, p.25-31, 1969.
42. FOSSE, E.; MOLLNES, T.R.; AASEN, A.O.; TRUMPY, J.H.; STOKKE, T. Complement activation following multiple injuries. *Acta Chir. Scand.*, Stockholm, V.153, p.325-330, 1987.
43. FOX, R.B.; HOIDAL, J.R.; BROWN, D.M.; REFINE, J.E. Pulmonary inflammation due to oxygen toxicity: Involvement of chemotatic factors and polymorphonuclear leucocytes. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.123, p.521-523, 1981.
44. FRANK, M.M. Complement in the pathophysiology of human disease. *N. Engl. J. Med.*, Boston, V.316, p.1525-1530, 1987.
45. FRANK, M.M. Complement: a brief review. *J. Allergy Clin. Immunol.*, St. Louis, V.84, p.411-420, 1989.
46. FULMER, J.D.; SNIDER, G.L. Conference in oxygen therapy. *Chest*, Park Ridge Il, V.86, p.234-247, 1984.

47. GANDY, G.; JACOBSON, W.; GAIRDNER, D. Hyaline Membrane Disease I: Cellular changes. *Arch. Dis. Child.*, London, V.445, p.289-310, 1970.
48. GARCIA, J.G.N.; NOOMAN, T.C.; JUBIZ, W.; MALIK, A.B. Leukotrienes and the pulmonary circulation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.136, p.161-169, 1987.
49. GELB, A.F.; KLEIN, E. Hemodynamic and alveolar protein studies in non-cardiac pulmonary edema. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.114, p.831-835, 1976.
50. GLUCK, L. Fetal lung development In: Mead Johnson Symposium and Perinatal and Development Medicine. (14: 1978: Island, FLA), p.41-49.
51. GLUCK, L.; SILVERMAN, W.A. Phagocytosis in premature infants. *Pediatrics*, Evanston Il., V.20, p.951-957, 1957.
52. GREEN, T.P.; THOMPSON, T.R.; JOHNSON, D.E.; LOCK, J.E. Diuresis and pulmonary function in premature infants with respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.103, p.618-623, 1983.
53. GREENOUGH, A; ROBERTON, N.R.C. Morbidity and survival in neonates ventilated for the respiratory distress syndrome. *Br. Med. J.*, London, V.290, pp.597-600, 1985.
54. GRISWOLD, J.; MIER, R.V. Neutrophil phagocytosis during endotoxin-induced lung injury. *J. Surg. Res.*, New York, V.44, p.417-424, 1988.

55. GUILLOIS, B.; BERTHOU, L.; AWAD, H.; BENDAOU, B.; GUILLEMIN, M.G.; ALIX, D.; YOUINOV, P. The importance of C3d estimation in the diagnosis of generalized bacterial infections in newborn infants. *Acta Paediatr. Scand.*, Stockholm, V.78, p.369-372, 1989.
56. HALLGREN, R.; SAMELSSON, T.; MODIG, J. Complement activation and increased alveolar capillary permeability after major surgery and in adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, Baltimore, V.15, p.189-193, 1987.
57. HALLMAN, M.; FELDMAN, B.H.; KIRKPATRICK, E.; GLUCK, L. Absence of phosphatidylglycerol (PG) in respiratory distress syndrome in the newborn: Study of the minor surfactant phospholipid in newborn. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.11, p.714-720, 1977.
58. HALLMAN, M.; GLUCK, L. Respiratory distress syndrome - update 1982. *Pediatr. Clin. North Am.*, Philadelphia, V.29, p.1057-1074, 1982.
59. HAMMERSCHMIDT, D.E.; HUDSON, L.D.; WEAVER, L.J.; CRADDOCK, P.R.; JACOB, H.S. Association of complement activation and elevated plasma C5a with adult respiratory distress syndrome. *Lancet*, London, V.1, p.947-949, 1980.
60. HARDIE, G.; HEESE, H.V. Abnormal serum protein levels in infants with hyaline membrane disease - evidence of an underlying immunological disorder. *S. Afr. Med. J.*, Cape Town, V.67, p.161-165, 1985.

61. HEAF, D.P.; BELIK, J.; SPITZER, A.R.; GEWITZ, M.H.; FOX, W.W. Changes in pulmonary function during the diuretic phase of respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.101, p.103-107, 1982.
62. HJALMARSON, O. Epidemiology and classification of acute neonatal respiratory disorders. *Acta Paediatr. Scand.*, Stockholm, V.70, p.773-783, 1981.
63. HOLBROOK, P.R.; TAYLOR, G.; POLLACK, M.M.; FIELDS, A.J. Adult respiratory distress syndrome in children. *Pediatr. Clin. North Am.*, Philadelphia, V.27, p.677-685, 1980.
64. IKEGAMI, M.; JACOBS, H. JOBE, A. Surfactant function in respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.102, p.443-447, 1983.
65. IRESTEDT, L.; LAGERCRANLZ, H.; BEFFRACE, P. Causes and consequences of maternal and fetal sympathoadrenal activation during parturition. *Acta Obst. Gynecol. Scand.*, Umea, V.118, suppl, p.111-115, 1984.
66. JACOBS, R.F.; WILSON, C.B.; PALMER, S.; SPRINGMEYERS, S.C.; HENDERSON, W.R.; GLOVER, D.M.; KESSLER, D.L.; MURPHY, J.H.; HUGHES, J.P.; VAN BELLE, G.; CHI, E.Y.; HODSON, W.A. Factors related to the appearance of alveolar macrophages in the developing lung. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.131, p.548-553, 1985.
67. JEFFERIES, A.L.; COATES, G.; O'BRODOVICH, H. Pulmonary epithelial permeability in hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.*, Boston, V.311, p.1075-1080, 1984.

68. JOBE, A. Protein leaks and surfactant dysfunction in the pathogenesis of respiratory distress syndrome. *Eur. Resp. J.*, Copenhagen, V.2, suppl., p.27-32, 1989.
69. JOBE, A.; IKEGAMI, M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.136, p.1256-1275, 1987.
70. JOHNSTON, R.B.; ALTENBURGER, K.M.; ATKINSON, A.W.; CURRY, R.H. Complement in the newborn infant. *Pediatrics*, Evanston Il, suppl, p.781-786, 1979.
71. JOHNSON, T.M.; TYTLE, T.L.; COOKE, R.E. Adult respiratory distress syndrome: Radiologic manifestations and course. *South. Med. J.*, Birmingham Jl., V.77, p.1136-1138, 1984.
72. KAAPA, P.; KOIVISTO, M.; VIINIKKA, L.; YLIKORKALA, O. Increased plasma immunoreactive 6-ceto-prostaglandin F1-alfa levels in newborns with idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.16, p.827-829, 1982.
73. KARLBERG, P.; COOK, C.D.; O'BREIN, D.; CHERRY, R.B.; SMITH, L.A. Studies of respiratory physiology in the newborn infant: Observations during and after respiratory distress. *Acta Paediatr. Scand.*, Stockholm, V.43, p.397-408, 1954.
74. KLAUS, M.H.; FANAROFF, A.A.; MARTIN, R.J. Problemas Respiratórios. In: KLAUS, M.H.; FANAROFF, A.A. *Alto Risco em Neonatologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 1982. p.166-195.
75. KOHLER, P.F. Maturation of the human complement system. *J. Clin Invest.*, New York, V.52, p.671-677, 1973.

76. KOPELMAN, B.J. Síndrome de Desconforto Respiratório.
In:..... Distúrbios Respiratórios do Recém-nascido.
São Paulo: Atheneu, 1984. p.176-189.
77. LAMY, M.; FALLAT, R.J.; KOENIGER, E.; DIETRICH, H.P.; RATHLIFF, J.L.; EBERHART, R.C.; TUCKER, H.J.; HILL, J.D.;
Pathologic features in adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.114, p.267-283, 1976.
78. LANG, M.J.; HALL, R.T.; REDDY, N.S.; KURTH, G.; GAY, MERRITT, T.A.; A controlled trial of human surfactant replacement therapy for severe respiratory distress syndrome in very low birth weight infants. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.116, p.295-299, 1990.
79. LANGLOIS, P.F.; GAWRYL, M.S. Identical complement concentrations in blood obtained from central venous catheters, arterial lines, and antecubital phlebotomy. *J. Lab. Clin. Med.*, St. Louis, V.110, p.495-497, 1987.
80. LANGLOIS, P.F.; GAWRYL, M.S.; ZELLER, J.; LINT, T. Accentuated complement activation in patient plasma during the adult respiratory distress syndrome. A potential mechanism for pulmonary inflammation. *Heart Lung*, St. Louis, V.18, p.71-84, 1989.
81. LANGHAN, C.B.; ENGLE, W.D.; BAUMGART, S.; FOX, W.W.; POLLIN, R.A. The diuretic phase of respiratory distress syndrome and its relationship to oxygenation. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.98, p.462-466, 1981.

82. LARSEN, G.L.; WEBSTER, R.O.; WORTHEN, G.S.; GUMBAY, R.S.; HENSON, P.M. Additive effect of intravascular complement activation and brief episodes of hypoxemia in producing increased permeability in the rabbit lung. *J. Clin. Invest.*, New York, V.75, p.902-910, 1985.
83. LAURELL, A.B. Complement Determinations in Clinical Diagnosis. In: ROTHER, K.; TIL, G.O. *The Complement System*. Berlin: Springer Verlag, 1988, p.79-95.
84. LAURELL, C.B. Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in gel containing antibodies. *Anal. Biochem.*, New York, V.15, p.45-52, 1966.
85. LAUWERYS, J.M.; BOUSSAUW, L. The pulmonary lymphatics in neonatal hyaline membrane disease. *Pediatrics*, Evanston Il, V.41, p.917-930, 1968.
86. LEDERMAN, H. Radiologia do Aparelho Respiratório no Recém-nascido. In: KOPELMAN, B.J. *Distúrbios Respiratórios do Recém-nascido*. São Paulo: Atheneu, 1984, p.142-163.
87. LEVIN, R.M. Anatomy and Fisiology. In:..... *Pediatric Respiratory Intensive Care Handbook*. Chicago: INC, 1976, p.9-60.
88. LIND, T.; MCDONALD, J.A.; AVIOLE, L.U. Adult respiratory distress syndrome. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, V.141, p.1749-1753, 1981.
89. LOYD, J.E.; NEWMAN, J.H.; BRIGHAM, K.L. Permeability pulmonary edema. *Crit. Care Med.*, Baltimore, V.144, p.143-146, 1984.

90. LYONS, J.M.; LEE, C.J.; MOORE, F.D. The arterial/alveolar oxygen tension ratio. An index of gas exchange applicable to varying inspired oxygen concentrations. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.109, p.142-145, 1974.
91. LYRENE, R.K.; TRUOG, W.E. Adult respiratory distress syndrome in a pediatric intensive care unit: Predisposing conditions, clinical course and outcome. *Pediatrics.*, Evanston Il, V.67, p.790-795, 1981.
92. MALLOY, M.H.; HARTFORD, R.B.; KLEINMAN, J.C. Trends in mortality causes by respiratory distress syndrome in the United States, 1969-83. *Am. J. Pathol. Human.* Philadelphia, V.77, p.1511-1514, 1987.
93. MASSARO, D. Oxygen toxicity and tolerance. *Hosp. Pract.*, New York, V.7, p.95-101, 1986.
94. MAYER, M.M. Complement and Complement Fixation. In: KABAT, E.; MAYER, M.M. *Exp. Immunochemistry*. 2 ed. Springfield, Il, C.C. Thomas, 1971, p.133-240.
95. MCCracken, G.H.; EICHENWALD, H.F. Leukocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate. *Am. J. Dis. Child.*, Chicago, V.121, p.120-126, 1971.
96. MCLEAN, R.H.; WINKELSTEIN, J.A. Genetically determined variation in the complement-system relationship to disease. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.105, p.179-188, 1984.
97. MENDEZ, V.M.O.; DELÉON, E.L.B.; HIDALGO, C.O. Síndrome de insuficiência respiratória progressiva del adulto en el niño (Síndrome de pulmão de choque). *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.*, México, V.42, p.164-168, 1985.

98. MILGROM, H.; CURD, J.G.; KAPLAN, R.A.; MULLER-EBERHARD, H.J.; VAUGHAN, H. Activation of the fourth component of complement (C4): Assessment by rocket immunoelectrophoresis and correlation with the metabolism of C4. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.124, p.2780-2785, 1980.
99. MILLS, E.L.; BJÖRKISTEN, B.; QUIE, P.G. Deficient alternative complement pathway activity in the newborn sera. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.13, p.1341-1344, 1979.
100. MODIG, J. Adult respiratory distress syndrome: Pathogenesis and treatment. *Acta Chir. Scand.* Stockholm, V.152, p.241-249, 1986.
101. MOYLAN, F.M.B.; O'CONNEL, K.C.; TODRES, I.D.; SHANNON, D.C. Edema of pulmonary interstitium in infants and children. *Pediatrics*, Evanston Il, V.55, p.783-787, 1975.
102. MULLER-EBERHARD, H.J.; SCHREIBER, R.D. Molecular biology and chemistry of the alternative pathway complement. *Adv. Immunol.*, New York, V.29, p.1-51, 1980.
103. MULLER-EBERHARD, H.J. Chemistry and function of the complement system. *Hosp. Pract.*, New York, V.12, p.33-43, 1977.
104. MURRAY, J.F.; MATTHAY, M.A.; LUCE, J.M.; FLICK, M.R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.138, p.720-723, 1988.

105. NAKAMURA, Y.; SAITOH, Y.; YAMAMOTO, J.; FUKUDA, S.; HASHIMOTO, T. Regenerative process of hyaline membrane disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, Chicago, V.112, p.821-824, 1988.
106. NOGUEIRA, P.R.C.; CARVALHO, W.B. Síndrome de Desconforto Respiratório do Adulto na Criança. In: HIRSCHHEIMER, M.R.; MATSUMOTO, T.; CARVALHO, W.B. *Terapia Intensiva Pediátrica*. São Paulo: Atheneu, 1989, p.227-242.
107. NORMAN, M.E.; GALL, E.P.; TAYLOR, A.; LASTER, L.; NILSSON, U.R. Serum complement profiles in infants and children. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.87, p.912-916, 1975.
108. NOTARANGELO, L.D.; CHIRICO, G.; CHIARI, A.; COLOMBO, A.; RONDINI, G.; PLEBANI, A.; MARTINI, A.; UGAZIO, A.G. Activity of classical and alternative pathways of complement in preterm and small for gestacional age infants. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.18, p.281-285, 1984.
109. NUSSBAUM, E. Adult respiratory distress syndrome in children: Experience with seven cases. *Clin. Pediatr.*, Philadelphia, V.22, p.401-406, 1983.
110. OGDEN, B.E.; MURPHY, S.; SAUNDERS, G.C.; JOHNSON, J.D. Lung lavage of newborn with respiratory distress syndrome: Prolonged neutrophil influx is associated with broncopulmonary dysplasia. *Chest*, Park Ridge Il, V.83, suppl, p.31s-33s, 1983.

111. OGDEN, B.E.; MURPHY, S.A.; SAUNDERS, G.C.; PATHAK, D.; JOHNSON, J.D. Neonatal lung neutrophils and elastase/proteinase inhibitor imbalance. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.130, p.817-821, 1984.
112. OGNIBENE, F.P.; MARTIN, S.E.; PARKER, M.M.; SCHLESINGER, T.S.; ROACH, P.; BURCH, C.; SHELHAMER, J.H.; PARRILLO, J.E. Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, Boston, V.315, p.547-551, 1986.
113. PATTERSON, C.E.; BARNARD, J.W.; LAFUZE, J.E; HULL, M.T.; BALDWIN, S.J.; RHOADES, R.A. The role of activation of neutrophils and microvascular pressure in acute pulmonary edema. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.140, p.1052-1062, 1989.
114. PELTIER, A.P. O Complemento. In: BACH, J.F.; AURANEAS, S.; BACH, M.A.; BENVENISTE, J.J.; CAPRON, A.; PREVAL, C.; FAUVE, R.M.; GRISCELLI, C.; LAGRANGE, P.H.; LEVY, J.P.; PAPIERWIK, C.; FREUD'HOME, J.L.; REVILLARD, J.P.; REYES, F.; SALMON, L. *Imunologia*. 2 ed. Rio de Janeiro, Guanabara, 1982, p.144-162.
115. PERELMAN, R.H.; FARRELL, P.M. Analysis of causes of neonatal death in the United States with specific emphasis on fatal hyaline membrane disease. *Pediatrics*, Evanston Il, V.70, p.570-575, 1982.

116. PERRIN, L.H.; LAMBERT, P.H.; MIESCHER, P.A. Complement breakdown products in plasma from patients with systemic lupus erithematosus and patients with membrane proliferative or other glomerulonephritis. *J. Clin Invest.*, New York, V.56, p.165-176, 1975.
117. PETERS, M.; CATE, J.W.T.; BREEDERVELD, L.; LEEUW, R.; EMEIS, J.; KOOPE, J. Low antitrombin III levels in neonates with idiopathic respiratory distress syndrome. Poor prognosis. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.18, p.273-276, 1984.
118. PETTY, T.L.; ASHBAUGH, D.G. The adult respiratory distress syndrome: Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*, Park Ridge, V.60, p.233-239, 1971.
119. PETTY, T.L.; FOWLER, A.A. Another look at ARDS. *Chest*, Park Ridge, V.82, p.98-104, 1982.
120. PETTY, T.L.; REISS, O.K.; PAUL, G.W.; SILVERS, G.W.; ELKINS, N.D. Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associated with trauma and shock. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, v.115, p.531-536, 1977.
121. PETTY, T.L.; SILVERS, W.; PAUL, G.W.; STANFORD, R.E. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest*, Park Ridge 11, V.75, p.571-574, 1979.
122. PFENNINGER, J.; GERBER, A.; TSCHAPPELER, H.; ZIMMERMANN, A. Adult respiratory distress syndrome in children. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.101, p.352-357, 1982.

123. PISON, U.; SEEGER, W.; BUCHHORN, R.; JOKA, T.; BRAND, M.;
OBERTACKE, U.; NUEHOF, H.; NEUERBURG, K.L.S. Sur-
factant abnormalities in patients with respiratory fail-
ure after multiple trauma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New
York, V.140, p.1033-1039, 1989.
124. RAFFIN, T.A. ARDS: Mechanisms and management. *Hosp.*
Pract., New York, V.22, p.65-80, 1987.
125. REEVERS, J.T.; MCMURTRY, J.F.; VOELKEL, N.F. Possible
role for membrane lipids in the function of the normal
and abnormal pulmonary circulation. *Am. Rev. Respir.*
Dis., New York, V.136, p.196-199, 1987.
126. RINALDO, J.E.; ROGERS, R.W. Adult respiratory distress
syndrome: Changing concepts of lung injury and repair.
N. Engl. J. Med., Boston, V.306, p.900-909, 1982.
127. ROACH, B.; KIM, Y.; JEROME, E.; MICHAEL, A.F. Influence
of age and sex on serum complement components in chil-
dren. *Am. J. Dis. Child.* Chicago, V.135, p.918-920,
1981.
128. ROBINS, R.A.; RUSS, W.D.; RASMUSSEN, J.K.; CLAYTON, M.M.
Activation of the complement system in the acute respi-
ratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New
York, V.135, p.651-658, 1987.
129. ROBLES, M.C.G.; ROJAS, G.C.; GOMEZ, M.G.; GONZALES,
E.R.G.; DELGADO, V.N.; GARCES, H.T. Morbimortalidad
por enfermedad de membrana hialina en una unidad de
cuidados intensivos neonatales. *Bol. Med. Hosp. Infant*
Mex., México, V.45, p.653-658, 1988.

130. ROCHA, G.A. Vias de Ativação do Complemento em Moléstia Reumática. Curitiba, 1987. Dissertação (Mestrado em Cardiologia) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
131. ROONEY, S.A. Development of the pulmonary surfactant system during fetal and early postnatal life. In: Mead Johnson Symposium and Perinatal and Development Medicine. (144:1978 Island, FLA), p.17-24.
132. ROONEY, S.A. The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. Am. Rev. Respir. Dis., New York, V.131, p. 439-460, 1985.
133. ROYALL, J.A.; LEVIN, D.L. Adult respiratory distress syndrome in pediatric patients. I. Clinical aspects, pathophysiology, pathology and mechanisms of lung injury. J. Pediatr., St. Louis, V.112, p. 169-180, 1988.
134. SACKS, T.; MOEDOM, C.F.; CRADDOCK, P.R.; BOWERS, T.K.; JACOB, M.S. Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement-stimulated granulocytes: An in vitro model of immune vascular damage. J. Clin. Invest., New York, V.61, p.1161-1167, 1978.
135. SALIN, M.L.; MCCORD, J.M. Free radicals and inflammation. Protection of phagocytosing leukocytes by superoxide dismutase. J. Clin. Invest., New York, V.56, p.1319-1323, 1975.
136. SAVE, S.Y.; PATEL, B.M. Neonatal respiratory distress syndrome: An autopsy study of 190 cases. Indian J. Pediatr., New Delhi, V.52, p.42-46, 1985.

137. SAWYER, M.K.; FORMAN, M.L.; KUPLIC, L.S.; STIEHM, E.R.
Developmental aspects of the human complement system.
Biol. Neonate, Basel, V.19, p.148-162, 1971.
138. SEEGER, W.; HARTAMANN, R.; NEUHOFF, H.; BHAKDI, S. Local
complement activation, tromboxane-mediated vasocon-
striction, and vascular leakage in isolated lungs. *Am.
Rev. Respir. Dis.*, New York, V.139, p.88-99, 1989.
139. SHALE, D.J. The adult respiratory distress syndrome - 20
years on. *Thorax*, London, V.42, p.641-645, 1987.
140. SHAPIRO, R.; BEATTY, D.W.; WOODS, D.T.; MALAN, A.F. Ser-
um complement and immunoglobulin values in small for
gestational age infants. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.99,
p.139-141, 1981.
141. SILVA, V.P.; KOPELMAN, B.J. Sistema Surfactante. In: KO-
PELMAN, B.J. *Distúrbios Respiratórios do Recém-
nascido*. São Paulo: Atheneu, 1984, p.79-95.
142. SIMMONS, R.S.; BERDINE, G.G.; SEIDENFELD, J.J.; PHIRODA,
T.J.; HARRIS, G.S.; SMITH, J.D.; GILBERT, T.J.; MOTA,
E.; JOHANSON, W.G. JR. Fluid balance and the adult
respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.*,
New York, V.135, p.924-929, 1987.
143. SJOHLIN, A.G. Complement components in normal serum and
plasma quantitated by electroimmunoassay. *Scand. J.
Immunol.*, Oxford, V.4, p.25-30, 1975.
144. SKORODIN, M.S. Respiratory diseases and A-a gradient
measurement. *JAMA*, Chicago, V.252, p.1344, 1984.

145. SLOMKIN, J.S.; COTTA, L.A.; SATOH, P.S.; HURST, J.M.; NELSON, R.D. Complement activation and clearance in acute illness and injury: Evidence for C5a as a cell direct mediator of the adult respiratory distress syndrome in man. *Surgery, St. Louis*, V.97, p.6168-678, 1985.
146. SMITH, B.T. Biochemistry and Metabolism of Pulmonary Surface-Active Material. In: *Mead Johnson Symposium and Perinatal and Development Medicine*. (14:1978: Island, FLA), p.12-16.
147. SOLOWAY, H.B.S.; CASTILHO, Y.; MARTIN, A.M. Adult hyaline membrane disease: Relationship to oxygen therapy. *Ann. Surg., Philadelphia*, V.168, p.937-945, 1968.
148. SPRAGG, R.G.; HALLMAN, M. Surfactant abnormalities in patients with acute respiratory failure. *Eur. J. Respir. Dis., Copenhagen*, V.64, suppl 126, p.15-18, 1983.
149. STABILE, J.; NICOLAIDES, K.K.H.; BACH, A.; TEISNER, B.; RODECK, C.; WESTERGAARD, J.G.; GRUDZINSKAS, J.G. Complement factors in fetal and maternal blood and amniotic fluid during the second trimester of normal pregnancy. *Br. J. Obst. Gynecol., Oxford*, V.95, p.281-285, 1978.
150. STAHLMAN, M.T. Distúrbios Respiratórios no Recém-nascido. In: *AVERY, G.B. Neonatologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1984, p.377-404.

151. STENMARK, K.R.; JAMES, S.T.; VOELKEL, N.F.; TOEWS, W.H.; REEVES, J.T.; MURPHY, R.C. Leukotriene C4 and D4 in neonates with hypoxemia and pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.*, Boston, V.309, p.77-80, 1983.
152. STIEHM, E.R. Fetal defense mechanisms. *Am. J. Dis. Child.*, Chicago, V.129, p.438-443, 1975.
153. STRANG, L.B. Heterogeneity of Pathogenetic Mechanisms in Hyaline Membrane Disease. In: *Mead Johnson Symposium and Perinatal and Development Medicine*. (14: 1978: Island, FLA), p.53-58.
154. STRANG, L.B. Fluid tranfer across capillary and alveolar walls. In: *Mead Johnson Symposium and Perinatal and Development Medicine*. (14: 1978: Island, FLA), p.50-51.
155. STRAYER, D.S.; MERRITT, T.A.; MUKASSA, J.L.; HALLMAN, M. Surfactant-antisurfactant immune complexes in infants with respiratory distress syndrome. *Am. J. Pathol.*, Philadelphia, V.122, p.353-362, 1986.
156. STRUNK, R.C.; EIDLEN, D.M.; MASON, R.J. Pulmonary alveolar type II epithelial cells synthesize and secrete proteins of the classical and alternative complement pathways. *J. Clin. Invest.*, New York, V.81, p.1419-1426, 1988.
157. STRUNK, R.C.; FENTON, L.J.; GAINES, J.A. Alternative pathway of complement activation in full term and premature infants. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.13, p.641-643, 1979.

158. SWANK, D.W.; MOORE, S.B. Roles of the neutrophil and other mediators in adult respiratory distress syndrome. *Mayo Clin. Proc.*, Rochester MN, V.64, p.1118-1132, 1989.
159. TANNOUS, R.; SPITZER, R.E.; CLARKE, W.R.; GOPLERUD, C.P.; ZYLICH, N.C. Decreased chemotatic activity in activated newborn plasma: Role of higher chemotatic factor inativactor activity and lower complement levels. *J. Lab. Clin. Med.*, St. Louis, V.99, p.331-341, 1982.
160. TILL, G.O.; JOHNSON, K.J.; KUNKEL, R.; WARD, P.A. Intravascular activation of complement and acute lung injury: Dependency on neutrophils and toxic oxygen metabolites. *J. Clin. Invest.*, New York, V.69, p.1126-1135, 1982.
161. TOOLEY, W.; GARDNER, R.; THUNG, N.; FINLEY, T. Factors affecting the surface tension of lungs extracts. *Fed. Proc.*, Bethesda, V.20, p.428-432, 1961.
162. USHER, R.H.; ALLEN, A.C.; MCLEAN, F.H. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery and maternal diabetes. *Am. J. Obst. Gynecol.*, St. Louis, V.111, p.826-892, 1971.
163. ZACH, T.L.; HOSTETTER, M.K. Biochemical abnormalities of the third component of complement in neonates. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.26, p.116-120, 1989.
164. ZACH, T.L.; STEINHORN, R.M.; GEORGIEFF, M.K.; MILLS, M.M.; GREEN, T.P. Leukopenia associated with extracorporeal membrane oxygenation in newborn infants. *J. Pediatr.*, St. Louis, V.116, p.440-444, 1990.

165. ZIMMERMAN, G.A.; RENZETTI, A.D.; HILL, H.R. Functional and metabolic activity of granulocytes from patients with adult respiratory distress syndrome. Evidence for activated neutrophils in the pulmonary circulation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.127, p.290-300, 1983.
166. WEBSTER, R.O.; LARSEN, G.L.; MITCHELL, B.C; GOINS, A.J.; HENSON, P.M. Absence of inflammatory lung injury in rabbits challenged intravascularly with complement-derived chemotactic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.125, p.335-340, 1982.
167. WEIGELT, J.A.; CHENOWETH, D.E.; BORMAN, K.R.; NORCROSS, J.F. Complement and the severity of pulmonary failure. *J. Trauma*, Baltimore, V.28, p.1013-1017, 1988.
168. WEIL, M.H.; HENNING, R.J.; MORISSETTE, M.; MICHAELS, S. Relationship between colloid osmotic pressure and pulmonary artery wedge pressure on patients with acute cardiorespiratory failure. *Am. J. Med.*, Newton MA, V.64, p.643-650, 1978.
169. WEILAND, J.E.; DAVIS, W.B.; HOLTER, J.F.; MOHAMMED, J.R.; DORINSKY, P.M.; GADEK, J.E. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome: Clinical, pathophysiologic significance. *Am. Rev. Respir. Dis.*, New York, V.133, p.218-225, 1986.
170. WILLIAMS, J.J.; YELLIN, S.A.; SLOTMAN, G.J. Leukocyte aggregation response to quantitative plasma levels of C3a and C5a. *Arch. Surg.*, Chicago, V.121, p.305-307, 1987.

171. WILLIAMS, L.M.; BURKS, A.W.; STEELE, R.W. Complement: function and clinical relevance. *Ann. Allergy*, Bloomington MN, V.60, p.293-300, 1988.
172. WINKELSTEIN, J.A.; KURLANDSKY, L.E.; SWIFT, A.J. Defective Activation of the third component of complement in the sera of newborn infants. *Pediatr. Res.*, Baltimore, V.13, p.1093-1096, 1979.

ANEXO I - DADOS DE NASCIMENTO DOS RN DO GRUPO SDR

CASO	REGISTRO	SEXO	COF	PESO (g)	J.G. (se)	AMGAR 1	AMGAR 5	PARTO
1	743529	M	B	3370	36,5	7	9	VAG
2	922139	F	B	2040	36,0	-	-	CES
3	743605	F	B	1330	33,0	4	7	CES
4	743945	M	B	920	27,0	6	8	CES
5	744022	M	P	1160	30,0	4	7	VAG
6	744027	M	B	3010	37,0	8	10	VAG
7	744085	F	P	2070	37,0	8	8	VAG
8	743371	M	B	2470	36,5	6	9	CES
9	743394	F	B	1910	34,5	2	4	CES
10	918419	F	B	1970	33,5	0	1	CES
11	742991	M	B	2090	35,5	2	7	CES
12	743556	M	B	3600	36,0	6	9	CES
13	970100	M	B	1950	34,5	-	-	CES
14	743757	M	B	1920	32,5	1	6	CES
15	743872	M	B	2020	33,0	7	9	VAG

ANEXO 11 - DADOS DE NASCIMENTO DOS RN DO GRUPO CONTROLE

CASO	REGISTRO	SEXO	CES	PESO.g	I.O.sem	APGAR 1	APGAR 2	PARTO
1	740209	M	P	2460	37,0	9	9	CES
2	740131	M	P	2400	36,0	8	10	VAG
3	740231	M	P	2490	36,0	8	10	VAG
4	742115	F	P	3050	37,0	7	9	CES
5	742205	F	P	2870	37,0	9	10	VAG
6	742210	M	P	2460	35,0	7	9	CES
7	742210	M	P	3320	37,0	8	9	CES
8	742229	F	P	2590	36,0	9	10	VAG
9	742305	F	P	2310	35,0	6	8	CES
10	742323	F	P	2300	35,0	8	9	VAG
11	742348	M	P	2560	36,0	8	10	VAG
12	742828	F	P	2420	33,0	3	5	CES
13	742820	M	P	2300	36,0	8	9	CES
14	742829	M	P	1800	34,5	8	9	CES
15	742738	F	P	1410	32,0	8	9	CES
16	741156	M	P	2550	36,0	9	10	VAG
17	741131	F	P	2770	35,0	8	9	CES
18	741035	M	P	1890	24,0	8	10	VAG
19	740609	F	P	1450	24,0	3	4	CES
20	740511	M	P	2710	36,0	9	9	CES

ANEXO III - VALORES GASOMETRICOS, TEMPO E TIPO DE VENTILACAO NOS RN COM SDR

CASO	pH	PaCO2	PaO2	BIC	SE	TIPO VENTIL. (dias)	TEMPO RESP. (dias)	TEMPO CPAP (dias)
1	7,33	32,7	41,3	17,3	-7,1	CPAP	-	4
2	7,27	35,3	107,0	18,0	-6,9	CPAP	-	3
3	7,36	37,2	75,1	21,9	-2,7	CPAP	-	2
4	7,21	47,9	37,9	17,3	-11,6	CPAP	-	4
5	7,12	63,0	50,4	21,8	-10,0	CPAP	-	3
6	7,25	42,2	31,0	20,1	-6,0	CPAP	-	3
7	7,33	39,4	42,7	20,9	-4,6	CPAP	-	2
8	7,31	46,6	31,7	23,3	-3,0	RESP	3	-
9	7,28	35,5	44,0	16,5	-9,2	RESP	1	-
10	7,36	50,3	58,0	28,0	-2,0	CPAP	-	3
11	7,17	73,7	53,0	27,6	-2,1	RESP	5	-
12	7,05	97,0	106,0	26,7	-6,9	RESP	5	-
13	7,32	38,0	63,5	19,6	-5,5	RESP	5	-
14	7,00	73,5	83,9	22,9	-6,6	RESP	1	-
15	7,31	44,7	73,2	22,3	-3,2	RESP	15	-

ANEXO IV - PARAMETROS MAXIMOS DE VENTILACAO, DIAS DE OXIGENOTERAPIA, COMPLICACOES E EVOLUCAO DOS RN COM SDR

CASO	FIO2(%)	PIP	FR	PEEP	DIAS/O2	COMPLICACOES	EVOLUCAO
1	72	-	-	4	4	-	ALTA
2	72	-	-	5	5	-	ALTA
3	43	-	-	5	3	ANEMIA	ALTA
4	63	-	-	5	4	APNEIA, SEPSIS	OBITO
5	72,5	-	-	5	14	APNEIA, ANEMIA HIV, PCA	OBITO
6	43	-	-	5	5	-	ALTA
7	72	-	-	4	4	-	ALTA
8	90	25	50	5	4	PNEUMOTORAX	ALTA
9	100	25	45	5	2	APNEIA	OBITO
10	55	-	-	4	4	APNEIA	ALTA
11	100	37	85	5	8	PCA, ANEMIA	ALTA
12	100	52	70	7	9	HIPERT. PULMON.	ALTA
13	70	30	70	6	9	APNEIA, ANEMIA, HIV	ALTA
14	60	22	40	5	5	APNEIA, INFECCAO PELE	ALTA
15	100	36	100	5	*	INFECCAO, ANEMIA BAROTRAUMA, DBP	**

* Permanece em oxigenoterapia
 - Permanece internado

ANEXOS V - VALORES DE C3, C4, CH50, C3d E RELACAO
C4d/C4 NOS RN DO GRUPO CONTROLE

CASO	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	CH50 (Unid)	C3d (mg/l)	C4d/C4
1	60	14	35,7	-	1
2	71	13	33	-	1
3	76	16	52	-	1
4	70	19	35	-	1
5	72	20	40	-	1
6	66	18	50	-	1
7	74	18	36	-	1
8	62	17	35	-	1
9	52	14	33	-	1
10	57	15	29	-	1
11	76	16	27	-	1
12	52	14	27	-	1
13	62	24	19	-	1
14	61	16	ND	-	1
15	47	13	47	-	1
16	66	19	31	-	1
17	70	17	31	-	1
18	60	16	36	-	1
19	55	14	24,3	-	1
20	47	12	46	-	1

ND = NAO DETECTAVEL

ANEXO VI - VALORES DE C3, C4, CH50, C3d E RILACAO
C4d/C4 EM RN COM SDR

CASO	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	CH50 (Unid)	C3d (mg/l)	C4d/C4
1	82	12	53	-	1
2	70,5	12	50	4,6	1
3	70,5	16,8	52	-	1
4	59,5	21	ND	-	1
5	52,6	19,2	41	-	1
6	78,1	11,1	47	-	1
7	70,5	21	36	1,35	1
8	52,6	18	34	-	1
9	78,1	18	27	-	1
10	74,2	16,8	54	-	1
11	69	19,2	54	-	1
12	62	10	19	-	1
13	65,9	17	44	-	1
14	70,5	21,9	31	-	1
15	70,5	19,2	32	-	1

ND - NAO DETECTAVEL